



⑯ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑯ **Offenlegungsschrift**
⑯ **DE 198 05 117 A 1**

⑯ Int. Cl. 6:
C 07 D 498/04
C 07 D 513/04
C 07 D 487/04
C 07 D 471/04
A 61 K 31/54
A 61 K 31/535

⑯ Aktenzeichen: 198 05 117.4
⑯ Anmeldetag: 9. 2. 98
⑯ Offenlegungstag: 12. 8. 99

DE 198 05 117 A 1

// (C07D 498/04, 235:00,265:00)(C07D 498/04,265:00,249:00) (C07D 498/04,209:00, 265:00)(C07D 513/04, 235:00,279:00) (C07D 513/04,235:00,277:00) (C07D 487/04,235:00, 209:00)(C07D 471/04, 221:00,209:00)

⑯ Anmelder:
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

⑯ Erfinder:
Raddatz, Siegfried, Dr., 51065 Köln, DE; Bartel, Stephan, Dr., 51465 Bergisch Gladbach, DE; Guarnieri, Walter, Dr., 53909 Zülpich, DE; Rosentreter, Ulrich, Dr., 42349 Wuppertal, DE; Ruppelt, Martin, Dr., 42329 Wuppertal, DE; Wild, Hanno, Dr., 42113 Wuppertal, DE; Endermann, Rainer, Dr., 42113 Wuppertal, DE; Kroll, Hein-Peter, Dr., 42115 Wuppertal, DE; Henninger, Kerstin, Dr., 42115 Wuppertal, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑯ Neue Oxazolidinone mit azolhaltigen Tricyclen
⑯ Die vorliegende Erfindung betrifft neue Oxazolidinone mit azolhaltigen Tricyclen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antibakterielle Arzneimittel.

DE 198 05 117 A 1

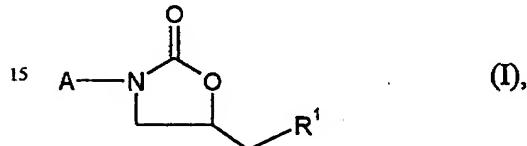
Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Oxazolidinone mit azolhaltigen Tricyclen, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antibakterielle Arzneimittel.

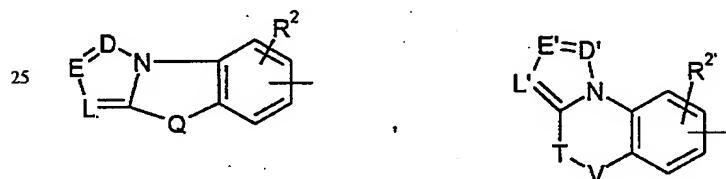
5 Aus den Publikationen US-5 254 577, US-4 705 799, EP-311 090, EP-312 000 und C.H. Park et al., J. Med. Chem. 35 1156 (1992) sind N-Aryloxazolidinone mit antibakterieller Wirkung bekannt. Außerdem sind 3-(Stickstoff-substituier-
te)phenyl-5-beta-amidomethyloxazolidin-2-one aus der EP-609 905-A1 sowie Oxazolidinone mit 4-Azolylphenylresten aus WO 96/23 788 und WO 97/31917 bekannt.

10 Ferner sind in der EP-609 441 und EP-657 440 Oxazolidinonderivate mit einer Monoaminoxidase-inhibitorischen Wirkung und in der EP-645 376 mit Wirkung als Adhäsionsrezeptor-Antagonisten publiziert.

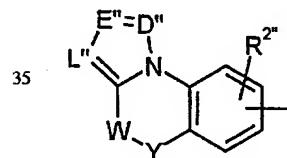
Die vorliegende Erfindung betrifft neue Oxazolidinone mit azolhaltigen Tricyclen der allgemeinen Formel (I)



20 in welcher
A für Reste der Formeln



30 oder



40 steht,
worin
R², R²' und R²" gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Halogen bedeuten,
D, D' und D" gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR³ bedeuten,
worin
45 R³ Wasserstoff, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoff-
atomen oder einen Rest der Formel -NR⁴R⁵ bedeutet,
worin
R⁴ und R⁵ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder geradkettiges
oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,
50 E, E' und E" gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR⁶ bedeuten,
worin
R⁶ Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano oder Halogen bedeutet, oder
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet, die gegebenenfalls durch
Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, oder
55 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S,
N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hy-
droxy, Nitro, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl substituiert sind,
oder
R⁶ Reste der Formeln O-R⁷, -CO-R⁸ oder -NR⁹R¹⁰ bedeutet,
60 worin
R⁷ Wasserstoff, Benzoyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Ben-
zyl oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der
Reihe S, N und/oder O bedeutet,
R⁸ Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder
65 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S,
N und/oder O bedeutet,
oder
R⁸ eine Gruppe der Formel -NR¹¹R¹² bedeutet,

DE 198 05 117 A 1

worin

R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder geradketiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R^8 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel $-CO_2R^{13}$ oder $-CM-NR^{14}R^{15}$ bedeuten,

5

worin

R^{13} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,

M ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

R^{14} und R^{15} gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben,

10

oder

R^9 Wasserstoff bedeutet

und

R^{10} einen Rest der Formel

15



20

bedeutet,

worin

R^{16} und R^{17} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

25

R^1 und R^{18} gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl bedeuten,

L , L' und L'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR^{19} bedeuten,

worin

R^{19} Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl oder durch einen Rest der Formel $-OR^{20}$ substituiert ist,

30

worin

R^{20} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

oder

R^{19} Reste der Formeln $-OR^{21}$, $-COR^{22}$ oder $-NR^{23}R^{24}$ bedeutet,

35

worin

R^{21} Wasserstoff, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^{22} die oben angegebene Bedeutung von R^8 hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R^{23} und R^{24} die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben und mit diesen gleich oder verschieden sind,

40

oder

R^{23} Wasserstoff bedeutet

und

R^{24} Cyano oder einen Rest der Formel $-CO-NR^{25}R^{26}$ oder $-CS-NR^{27}R^{28}$ bedeutet,

45

worin

R^{25} , R^{26} , R^{27} und R^{28} gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben,

oder

R^{23} und R^{24} gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5- bis 6-gliedrigen, gesättigten Hetero-cyclus bilden, der noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S, O oder einen Rest der Formel $-NH$ enthalten kann,

50

Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder Reste der Formeln SO_2 , SO , $C=O$ oder $CR^{29}R^{30}$ bedeutet,

worin

R^{29} und R^{30} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Halogen bedeuten,

T einen Rest der Formel $CR^{31}R^{32}$ bedeutet,

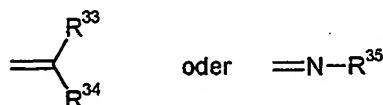
worin

R^{31} und R^{32} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyloxy bedeuten,

55

oder

R^{31} und R^{32} gemeinsam Reste der Formeln $=O$, $=S$,



60

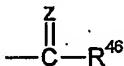
bilden,

65

worin

R^{33} und R^{34} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

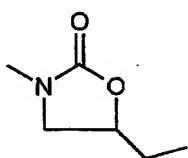
- oder
 R³³ und R³⁴ gemeinsam einen 3- bis 6-gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten Carbo-cyclus bilden,
 und
 R³⁵ Wasserstoff, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
 5 V ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder einen Rest der Formel SO oder SO₂ bedeutet,
 W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder Reste der Formeln C=O, C=S, SO, SO₂, NR³⁶ oder CR³⁷R³⁸ bedeutet,
 worin
 10 R³⁶ die oben angegebene Bedeutung von R³⁵ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
 R³⁷ und R³⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,
 oder
 R³⁷ Wasserstoff bedeutet
 15 und
 R³⁸ einen Rest der Formel -OR³⁹ bedeutet,
 worin
 R³⁹ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,
 20 Y einen Rest der Formel C=O oder -CR⁴⁰R⁴¹ bedeutet,
 worin
 R⁴⁰ und R⁴¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
 oder
 25 R⁴⁰ Wasserstoff bedeutet
 und
 R⁴¹ Hydroxy, Benzyloxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
 R¹ für Azido oder für einen Rest der Formel -OR⁴², -O-SO₂-R⁴³ oder -NR⁴⁴R⁴⁵ steht,
 worin
 30 R⁴² Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,
 R⁴³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,
 R⁴⁴ und R⁴⁵ Wasserstoff bedeuten,
 oder
 R⁴⁴ Wasserstoff bedeutet,
 35 und
 R⁴⁵ einen Rest der Formel



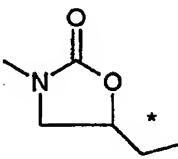
- 40 oder -P(O)(OR⁴⁷)(OR⁴⁸) bedeutet,
 worin
 Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,
 R⁴⁶ geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder
 45 Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder
 Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocylcus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die unter R⁴⁶ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,
 50 oder
 R⁴⁶ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyloxy, Carboxyl, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5-bis 6-gliedrigen Heterocylcus aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist,
 oder
 55 R⁴⁶ einen Rest der Formel -NR⁴⁹R⁵⁰ bedeutet,
 worin
 R⁴⁹ und R⁵⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morphin substituiert ist,
 R⁴⁷ und R⁴⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,
 60 und deren Salze und N-Oxide.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfahrung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren oder deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen.

Folgendes Formelschema veranschaulicht die entsprechend gekennzeichneten Schreibweisen für enantiomerenreine und racemische Formen:



(A) (Racemat)

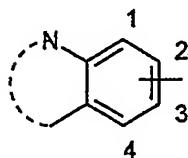


(B) (Enantiomer)

5

10

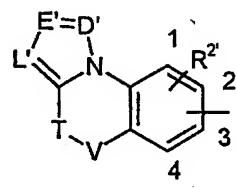
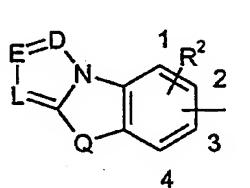
Im Rahmen der Erfindung kann das Oxazolidingerüst über die im folgenden Schema mit 2 bis 3 bezifferten Positionen angebunden werden:



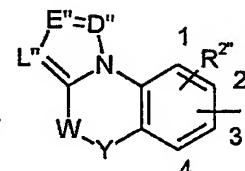
15

20

zum Beispiel



oder



25

30

Besonders bevorzugt wird das Oxazolidinongerüst in der Position 3 angebunden.

Physiologisch unbedenkliche Salze der erfundungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfundungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z. B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure.

35

Als Salze können Salze mit üblichen Basen genannt werden, wie beispielsweise Alkalimetallsalze (z. B. Natrium- oder Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z. B. Calcium- oder Magnesiumsalze) oder Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen wie beispielsweise Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Dihydroabietylamin, 1-Ephenamin oder Methyl-piperidin.

40

Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist der Cyclopropyl-, Cyclopantan- und der Cyclohexanring. Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.

45

Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

50

Alkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Niedrigalkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, tert.Butoxy, n-Pentoxyl und n-Hexoxyl.

55

Acyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Acylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Niedrigacylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Acylreste sind Acetyl und Propionyl.

60

Alkyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Niedrigalkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, tert.Butyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

65

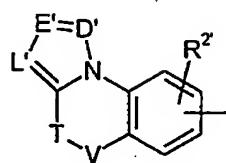
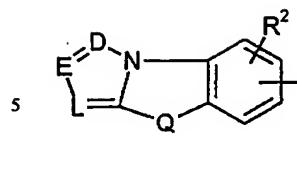
Heterocyclicus steht im Rahmen der Erfindung für einen 5- bis 7-gliedrigeren aromatischen Ring, der als Heteroatome bis zu 3 Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoffatome enthalten kann. Beispielsweise werden genannt: Pyrrolyl, Imidazolyl, Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Pyrazinyl. Bevorzugt sind Pyrrolyl, Pyridyl, Imidazolyl, Furyl, Thienyl, Isothiazolyl, Thiazolyl, Isoxazolyl und Oxazolyl.

70

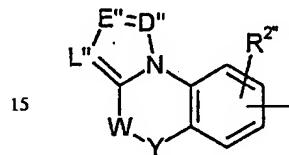
Ein 5- bis 6-gliedriger, gesättigter Heterocyclicus steht im Rahmen der Erfindung beispielsweise für einen Morphinyl-, Piperidinyl- und Pyrrolidinylring. Bevorzugt ist ein Morphinylring.

Bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),
in welcher
A für Reste der Formeln

66



10 oder



- steht,
 20 worin
 R², R^{2'} und R^{2''} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Fluor bedeuten,
 D, D' und D'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR³ bedeuten,
 worin
 R³ Wasserstoff, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoff-
 25 atomen bedeutet,
 E, E' und E'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR⁶ bedeuten,
 worin
 R⁶ Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Fluor oder Chlor bedeutet, oder
 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet, die gegebenenfalls durch
 30 Hydroxy substituiert sind, oder
 Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Thienyl oder Furyl bedeutet,
 oder
 R⁶ Reste der Formeln O-R⁷, -CO-R³ oder -NR⁹R¹⁰ bedeutet,
 worin
 35 R⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder
 Phenyl bedeutet,
 R⁸ Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder
 Phenyl bedeutet; oder
 R⁸ eine Gruppe der Formel -NR¹¹R¹² bedeutet,
 40 worin
 R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
 bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,
 R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis
 zu 4 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel -CO₂R¹³ bedeuten,
 45 worin
 R¹³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,
 L, L' und L'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR¹⁹ bedeuten,
 worin
 R¹⁹ Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Koh-
 50 lenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl oder durch einen Rest der Formel -OR²⁰ substituiert ist,
 worin
 R²⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl bedeutet,
 oder
 R¹⁹ Reste der Formeln -OR²¹, -COR²² oder -NR²³R²⁴ bedeutet,
 55 worin
 R²¹ Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoff-
 atomen bedeutet,
 R²² die oben angegebene Bedeutung von R⁸ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
 R²³ und R²⁴ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit diesen gleich oder verschieden sind,
 60 oder
 R²³ und R²⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Piperidinyl- oder Morphinylring bilden,
 Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder Reste der Formeln SO₂, C=O oder CR²⁹R³⁰ bedeutet,
 worin
 R²⁹ und R³⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Fluor bedeuten,
 65 T einen Rest der Formel CR³¹R³² bedeutet,
 worin
 R³¹ und R³² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder
 Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

R^{31} und R^{32} gemeinsam Reste der Formeln $=O$ oder $=S$ bilden,
 V ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder einen Rest der Formel SO_2 bedeutet,
 W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder Reste der Formel $C=O$, $C=S$, SO , SO_2 , NR^{36} oder $CR^{37}R^{38}$ bedeutet,
 worin

5

R^{36} Wasserstoff, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^{37} und R^{38} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

10

Y einen Rest der Formel $C=O$ oder $CR^{40}R^{41}$ bedeutet,

worin

R^{40} und R^{41} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R^1 für Azido oder für einen Rest der Formel $-OR^{42}$, $-O-SO_2-R^{43}$ oder $-NR^{44}R^{45}$ steht,

15

worin

R^{42} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^{43} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

R^{44} und R^{45} Wasserstoff bedeuten,

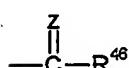
oder

20

R^{44} Wasserstoff bedeutet,

und

R^{45} einen Rest der Formel



25

oder $-P(O)(OR^{47})(OR^{48})$ bedeutet,

worin

Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

30

R^{46} geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cyclobutyl oder Cyclohexyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Phenyl substituiert sind, oder

Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Oxazolyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl oder Pyrimidyl bedeutet, wobei die unter R^{46} aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

35

oder

R^{46} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyloxy, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Pyrimidyl substituiert ist,

40

oder

R^{46} einen Rest der Formel $-NR^{49}R^{50}$ bedeutet,

worin

R^{49} und R^{50} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morphin substituiert ist,

45

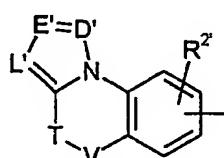
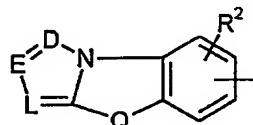
R^{47} und R^{48} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, und deren Salze und N-Oxide.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

in welcher

50

A für Reste der Formeln

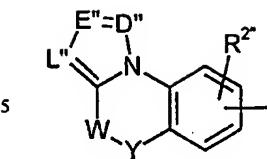


55

oder

60

65



- steht,
 10 worin
 R², R² und R² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Fluor bedeuten,
 D, D' und D" gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR³ bedeuten,
 worin
 R³ Wasserstoff, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoff-
 15 atomen bedeutet,
 E, E' und E" gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR⁶ bedeuten,
 worin
 R⁶ Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlen-
 stoffatomen oder Benzyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert sind, oder
 20 Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Thienyl oder Furyl bedeutet,
 R⁶ Reste der Formeln O-R⁷, -CO-R⁸ oder -NR⁹R¹⁰ bedeutet,
 worin
 R⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder
 Phenyl bedeutet
 25 R⁸ Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder
 Phenyl bedeutet, oder
 R⁸ eine Gruppe der Formel -NR¹¹R¹² bedeutet,
 worin
 R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
 30 bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,
 R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis
 zu 3 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel -CO₂R¹³ bedeuten,
 worin
 R¹³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,
 35 L, L' und L" gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR¹⁹ bedeuten,
 worin
 R¹⁹ Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Koh-
 lenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl oder durch einen Rest der Formel -OR²⁰ substituiert ist,
 worin
 40 R²⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl bedeutet,
 oder
 R¹⁹ Reste der Formeln -OR²¹, -COR²² oder -NR²³R²⁴ bedeutet,
 worin
 R²¹ Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoff-
 45 atomen bedeutet,
 R²² die oben angegebene Bedeutung von R³ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
 R²³ und R²⁴ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,
 Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder Reste der Formeln SO₂, C=O oder CR²⁵R³⁰ bedeutet,
 worin
 50 R²⁹ und R³⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Fluor bedeuten,
 T einen Rest der Formel -CR³¹R³² bedeutet,
 worin
 R³¹ und R³² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder
 Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,
 55 oder
 R³¹ und R³² gemeinsam Reste der Formeln =O oder =S bilden,
 V ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder einen Rest der Formel SO₂ bedeutet,
 W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder Reste der Formel C=O, C=S, SO, SO₂, -NR³⁶ oder -CR³⁷R³⁸ bedeu-
 tet,
 60 worin
 R³⁶ Wasserstoff, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen be-
 deutet,
 R³⁷ und R³⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Koh-
 lenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,
 65 Y einen Rest der Formel C=O oder -CR⁴⁰R⁴¹ bedeutet,
 worin
 R⁴⁰ und R⁴¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
 bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

DE 198 05 117 A 1

R¹ für Azido oder für einen Rest der Formel -OR⁴², -O-SO₂-R⁴³ oder -NR⁴⁴R⁴⁵ steht,

worin

R⁴² Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R⁴³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

R⁴⁴ und R⁴⁵ Wasserstoff bedeuten,

5

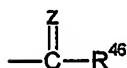
oder

R⁴⁴ Wasserstoff bedeutet,

und

R⁴⁵ einen Rest der Formel

10



bedeutet,

worin

15

Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

und

R⁴⁶ geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cyclobutyl oder Cyclohexyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Phenyl substituiert sind, oder

20

Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Oxazolyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl oder Pyrimidyl bedeutet, wobei die unter R⁴⁶ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

oder

R⁴⁶ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyloxy, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Pyrimidyl substituiert ist,

25

oder

R⁴⁶ einen Rest der Formel NR⁴⁹R⁵⁰ bedeutet,

worin

30

R⁴⁹ und R⁵⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morphin substituiert ist, und deren Salze und N-Oxide.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

35

in welcher

A für Reste der Formeln

36

40

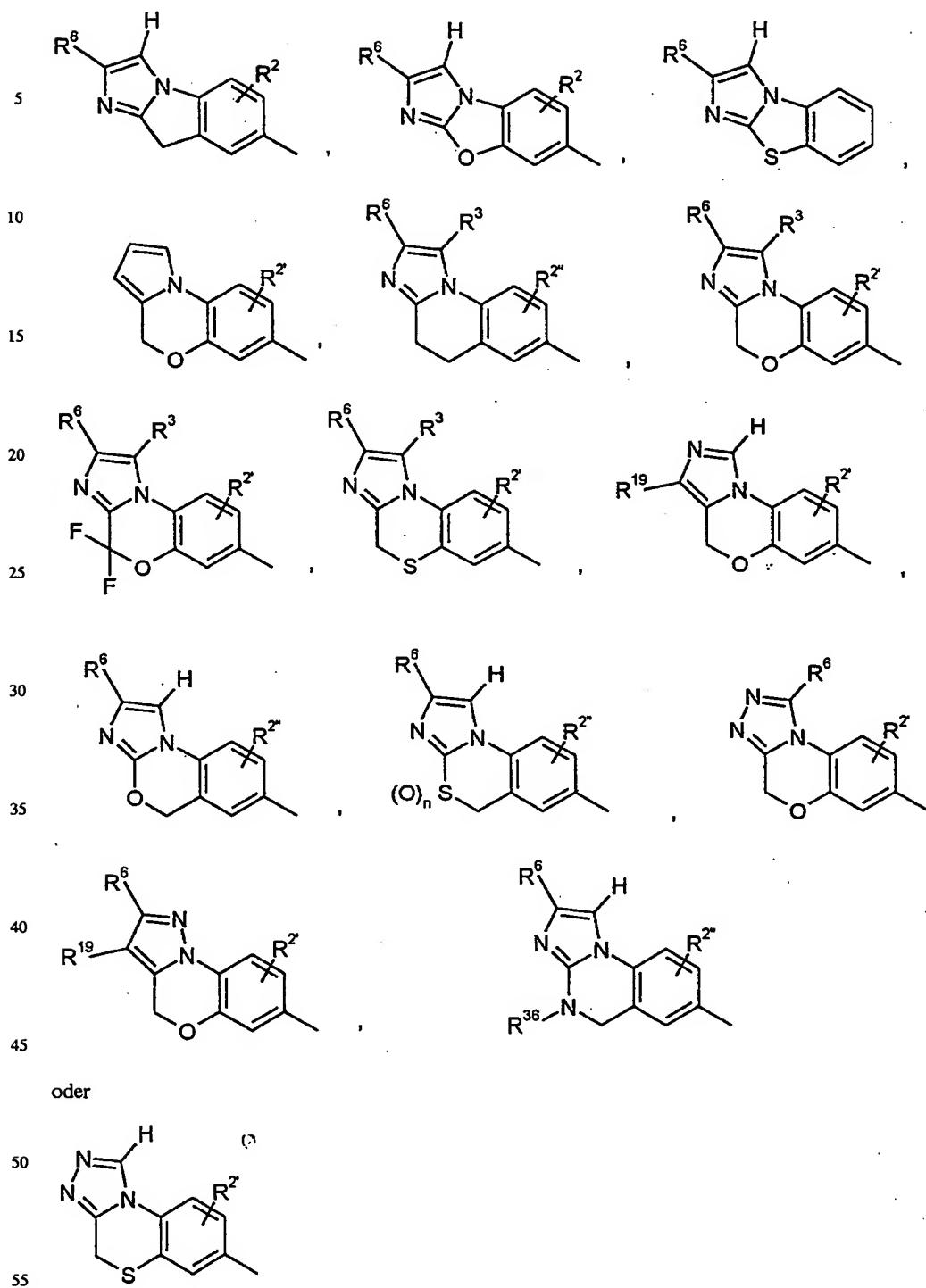
45

50

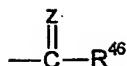
55

60

65



- steht,
worin
- n eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,
- 60 R², R^{2'} und R^{2''} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Fluor bedeuten,
R³ und R¹⁹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder für Methyl stehen,
R⁶ für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy carbonyl
oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,
R³⁶ Wasserstoff oder Methyl bedeutet,
- 65 und
R¹ für einen Rest der Formel -NH-R⁴⁵ steht,
worin
R⁴⁵ einen Rest der Formel



bedeutet,
worin
Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,
und
R⁴⁶ geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder
einen Rest der Formel -NR⁴⁹R⁵⁰ bedeutet,
worin
R⁴⁹ und R⁵⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,
und deren Salze.
Außerdem wurde ein Verfahren zur Herstellung der erfundungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man
[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

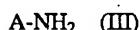
55

60

65



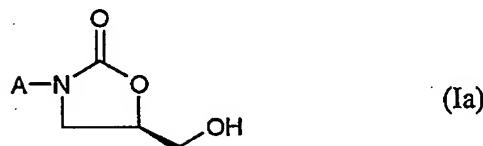
in welcher
A die oben angegebene Bedeutung hat,
zunächst durch eine Reduktion in die Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



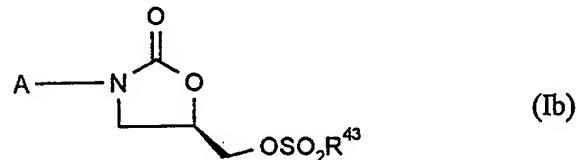
in welcher
A die oben angegebene Bedeutung hat,
überführt,
in einem nächsten Schritt mit Chlorameisensäurebenzylester die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)



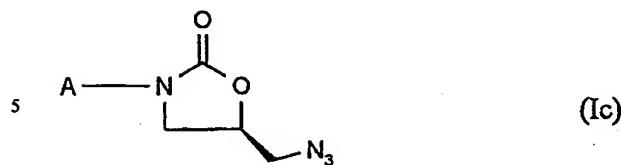
in welcher
A die oben angegebene Bedeutung hat,
herstellt,
und abschließend mit Basen in inerten Lösemitteln und nachfolgender Umsetzung mit (R)-(-)-Glycidylbutyrat die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia).



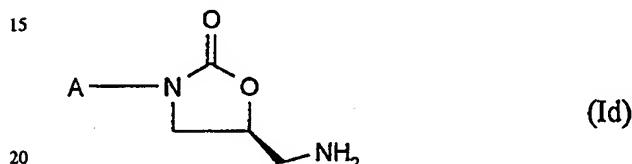
in welcher
A die oben angegebene Bedeutung hat,
herstellt,
und/oder
[B] durch Umsetzung mit (C₁-C₆)-Alkyl- oder Phenylsulfonsäurechloriden in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base in die entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)



in welcher
A und R⁴³ die oben angegebene Bedeutung haben,
überführt,
anschließend mit Natriumazid in inerten Lösemitteln die Azide der allgemeinen Formel (Ic)



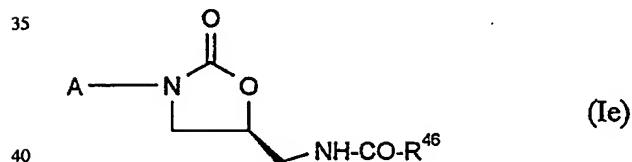
in welcher
 10 A die oben angegebene Bedeutung hat,
 herstellt,
 in einem weiteren Schritt durch Umsetzung mit $(C_1-C_4-O)_3P$ oder Ph_3P , vorzugsweise $(CH_3O)_3P$ in inerten Lösemitteln,
 und mit Säuren oder durch katalytische Hydrierung in die Amine der allgemeinen Formel (Id)



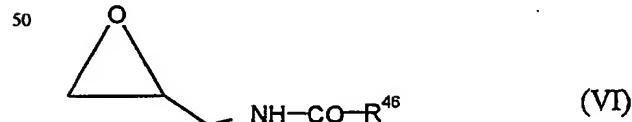
20 in welcher
 A die oben angegebene Bedeutung hat,
 überführt,
 25 und durch Umsetzung mit Acetanhydrid, Acetylchlorid oder anderen Acylierungsmitteln der allgemeinen Formel (V)

Y-CO-R⁴⁶ (V)

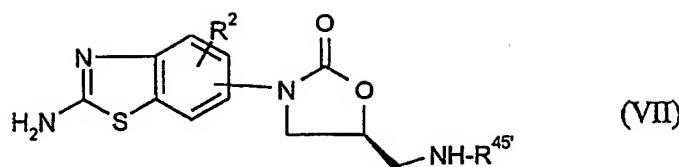
in welcher
 30 R⁴⁶ die oben angegebene Bedeutung hat
 und
 Y für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder für den Rest -OCOR⁴⁸ steht,
 in Gegenwart einer Base in inerten Lösemitteln die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)



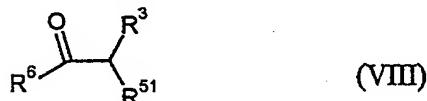
40 in welcher
 A und R⁴⁶ die oben angegebene Bedeutung haben,
 herstellt,
 45 oder
 [C] im Fall $R^1 = -NH-CO-R^{46}$
 Verbindungen der allgemeinen Formel (III) direkt mit enantiomerenreinen oder racemischen Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



55 in welcher
 R⁴⁶ die oben angegebene Bedeutung hat,
 in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit eines Hilfsmittels zu enantiomerenreinen oder racemischen, substituierten
 Hydroxy-Amiden umsetzt, die mit Carbonyl-diimidazol in inerten Lösemitteln zu enantiomerenreinen oder racemischen
 60 Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie) cyclisiert werden,
 oder
 [D] im Fall der Imidazobenzthiazole
 Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



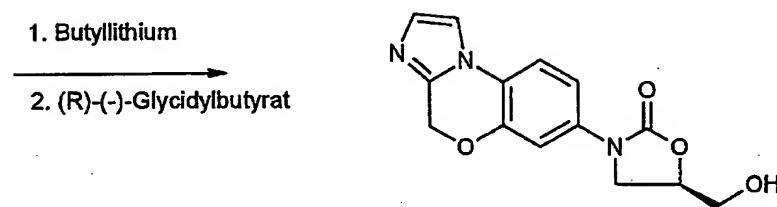
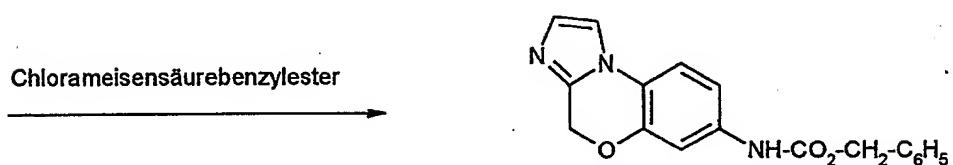
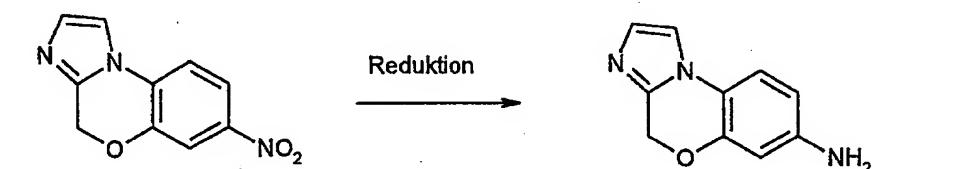
in welcher
 R^2 die oben angegebene Bedeutung hat,
 und
 $R^{45'}$ die oben angegebene Bedeutung von R^{45} hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, vorzugsweise für Acetyl steht,
 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



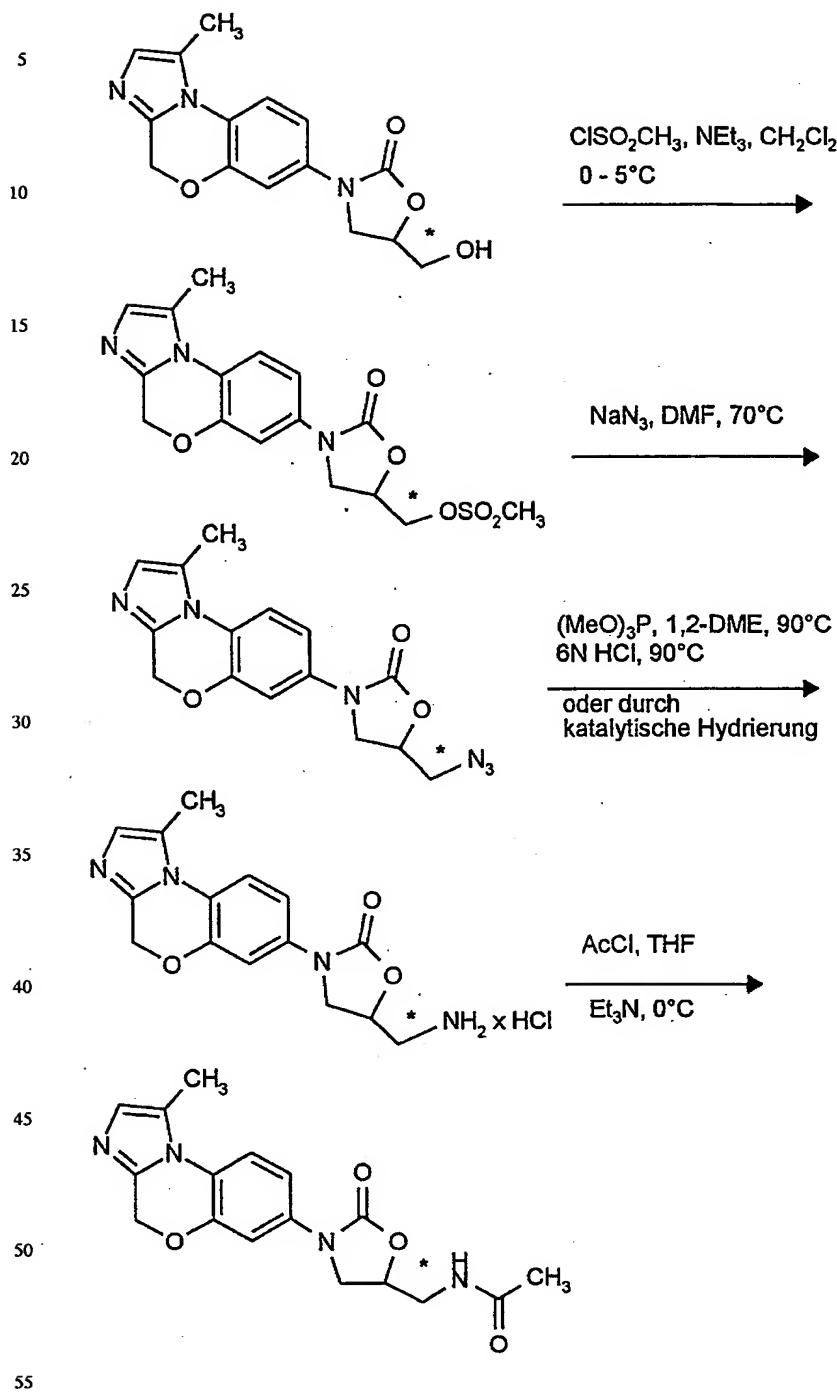
in welcher
 R^3 und R^6 die oben angegebene Bedeutung haben,
 und
 R^{51} für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder Brom steht,
 in Alkoholen, vorzugsweise Ethanol, unter Rückfluß umsetzt,
 und im Fall der S-Oxide eine Oxidation mit m-Chlorbenzoësäure anschließt und gegebenenfalls eine Alkylierung nach
 üblichen Methoden durchführt.

Die erfindungsgemäßen Verfahren können durch folgende Formelschemata beispielhaft erläutert werden:

[A]



[B]

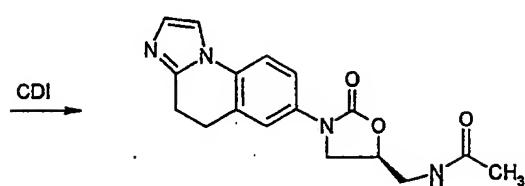
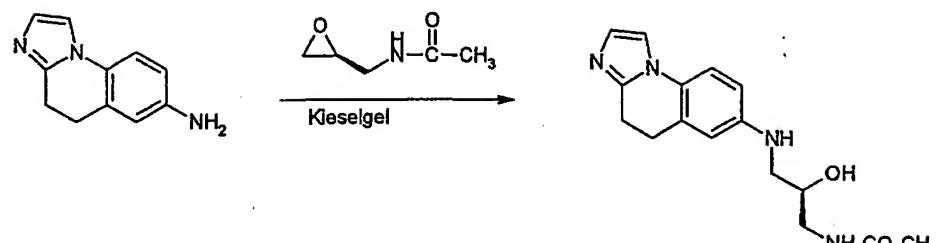


55

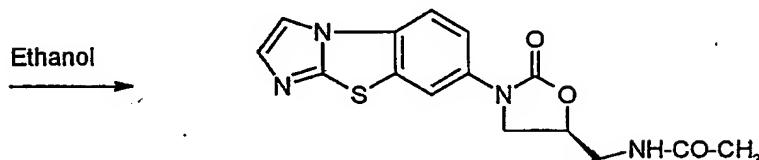
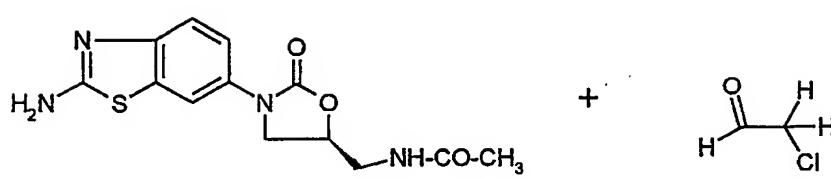
60

65

[C]



[D]



Die Reduktionen können im allgemeinen durch Wasserstoff in Wasser oder in inerten organischen Lösungsmitteln wie Alkoholen, Ethern oder Halogenkohlenwasserstoffen oder Ammoniumformiat oder deren Gemischen mit Katalysatoren wie Raney-Nickel, Palladium, Palladium auf Tierkohle oder Platin oder mit Hydriden oder Boranen in inerten Lösungsmitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Katalysators, durchgeführt werden.

Als Lösungsmittel eignen sich hierbei alle inerten organischen Lösungsmittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol oder Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethyleneglykoldimethylether oder Amide wie Hexamethylphosphorsäuretriamid oder Dimethylformamid oder Essigsäure. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel zu verwenden. Besonders bevorzugt ist Methanol.

Die Umsetzung mit Chlorameisensäurebenzylester erfolgt in einer der oben aufgeführten Ether, vorzugsweise mit Tetrahydrofuran.

Als Basen eignen sich im allgemeinen Natriumhydrogencarbonat, Natriummethanolat, Hydrizinhydrat, Kaliumcarbonat oder Caesiumcarbonat. Bevorzugt ist Natriumhydrogencarbonat.

Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (III), eingesetzt.

Die Umsetzung erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -30°C bis +30°C, vorzugsweise bei 0°C.

Die Cyclisierung zu Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia) erfolgt im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Ether, vorzugsweise in Tetrahydrofuran.

Als Basen eignen sich für diesen Schritt im allgemeinen Lithiumalkylverbindungen oder Lithium-N-silylamide, wie beispielsweise n-Butyllithium, Lithiumdiiso-propylamid oder Lithium-bistrimethylsilylamid, vorzugsweise Lithium-bis-trimethylsilylamid oder n-Butyllithium.

Die Base wird in einer Menge von 1 mol bis 10 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol bezogen auf 1 mol der Verbindungen der allgemeinen Formel (IV), eingesetzt.

Im allgemeinen wird in einem Temperaturbereich von -78°C bis -50°C, vorzugsweise bei -78°C gearbeitet.

Alle Umsetzungen werden im allgemeinen bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Als Lösungsmittel für das Verfahren [B] eignen sich die üblichen Lösungsmittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen

nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Alkohole wie Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol oder Ether wie Diethylether, Dioxan, 1,2-Dimethoxyethan, Tetrahydrofuran, Glycoldimethylether oder tert.-Butylmethylether oder Ketone wie Aceton oder Butanon, oder Amide wie Dimethylformamid oder Hexamethyl-phosphorsäuretriamid, oder Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Benzol, Dichlorbenzol, Xylol oder Toluol oder Dimethylsulfoxid, Acetonitril, Essigester oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Methylchlorid, Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff oder Pyridin, Picolin oder N-Methylpiperidin. Ebenso können Gemische der genannten Lösemittel verwendet werden.

Als Basen eignen sich in Abhängigkeit von den einzelnen Verfahrensschritten für das Verfahren [B] die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Natrium- oder Kaliumhydroxid oder Alkalicarbonate wie Natrium- oder Kaliumcarbonat oder Alkalialkoholate wie beispielsweise Natrium- oder Kaliummethanolat oder Natrium- oder Kaliummethanolat oder organische Amine wie Ethyldiisopropylamin, Triethylamin, Picolin, Pyridine oder N-Methylpiperidin, oder Amide wie Natriumamid oder Lithiumdiisopropylamid oder Lithium-N-silylalkylamide, wie beispielsweise Lithium-N-(bis)triphenylsilylamid oder Lithiumalkyle wie n-Butyllithium.

Alle Umsetzungen werden im allgemeinen bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Als Lösemittel für das Verfahren [C] eignen sich die üblichen Lösemittel. Bevorzugt sind Dichlormethan und Chloroform für die Umsetzung mit dem Epoxid und THF für den Ringschluß.

Als Hilfsmittel zur Umsetzung mit dem Epoxid eignen sich schwachsäure Katalysatoren, z. B. Kieselgel oder Reaktionsführung unter Druck.

Als Dehydratisierungsreagenzien eignen sich Carbodiimide wie beispielsweise Diisopropylcarbodiimid, Dicyclohexylcarbodiimid oder N-(3-Dimethylaminopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid oder Carbonylverbindungen wie Carbonyldiimidazol oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfonat oder Propanphosphorsäureanhydrid oder Isobutylchloroformat oder Benzotriazolyloxy-tris-(dimethylamino)phosphonium-hexyfluorophosphat oder Phosphonsäurediphenylesteramid oder Methansulfonsäurechlorid, gegebenenfalls in Anwesenheit von Basen wie Triethylamin oder N-Ethylmorpholin oder N-Methylpiperidin oder Dicyclohexylcarbodiimid und N-Hydroxysuccinimid. Bevorzugt ist Carbonyldiimidazol (CDI).

Im allgemeinen wird in einem Temperaturbereich von -78°C bis +50°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, gearbeitet. Beim Ringschluß mit CDI liegt die Reaktionstemperatur zwischen Raumtemperatur und dem Siedepunkt des Tetrahydrofuran.

Alle Umsetzungen werden im allgemeinen bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt (z. B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Als Lösemittel für das Verfahren [D] eignen sich Alkohole wie beispielsweise Methanol, Ethanol, Propanol oder Isopropanol. Bevorzugt ist Ethanol.

Das Verfahren [D] erfolgt im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -50°C bis zum jeweiligen Siedepunkt des Lösemittels, bevorzugt von -20°C bis +90°C.

Die Oxidationen erfolgen im allgemeinen in einem der oben aufgeführten Lösemittel, vorzugsweise in Methylenchlorid mit Oxidationsmitteln wie beispielsweise Metachlorperbenzoësäure, Wasserstoffperoxid oder Peressigsäure, vorzugsweise mit Magnesiummonoperoxyphthalinsalz in einem Temperaturbereich von 0°C bis 80°C, bevorzugt von 0°C bis 40°C.

Als Lösemittel für die Alkylierung eignen sich übliche organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören bevorzugt Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glycoldimethylether oder Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfractionen oder Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Dichlorethylen, Trichlorethylen oder Chlorbenzol oder Essigester oder Triethylamin, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Acetonitril, Aceton oder Nitromethan. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösemittel zu verwenden. Bevorzugt sind Dichlormethan, Dimethylsulfoxid und Dimethylformamid.

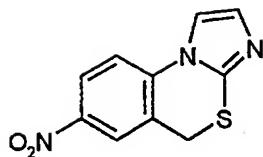
Die Alkylierung wird in den oben aufgeführten Lösemitteln bei Temperaturen von 0°C bis +150°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur bis +100°C, bei Normaldruck durchgeführt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sind größtenteils bekannt oder als Species neu und können dann im Fall der 4H-Pyrrolo[1,2][1,4]-benzoxazine in Analogie zu bekannten Publikationen M. Kato, Chem. Pharm. Bull. Jpn. 43, 1995, 1358-63, im Fall der substituierten oder unsubstituierten 4H-1,2,4-Triazolo[3,4-c][1,4]benzoxazinen zu den Publikationen L. Garanti, J. Het. Chem. 13, 1976, 1339-41; B.P. Medaer, Tetrahedron 52, 1996, 8813-26; B.P. Medaer, Tetrahedron 35, 1994, 9767-9776 und im Fall der 4H-Pyrazolo[5,1-c][1,4]benzoxazinen W.-D. Rudorf, J. Prakt. Chem. 329, 1987, 55-61 und 348; im Fall der 4H-Imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazine in Analogie zu H. Bartsch, J. Het. Chem. 26, 1989, 205-7 hergestellt werden.

Im Fall der 4,5-Dihydro-imidazo[1,2-a]-chinolinen werden zunächst die entsprechenden Nitro-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-one durch Umsetzung mit Schwefelsäure und Kaliumnitrat bei -15°C in die 2-(2-Dimethoxyethylamino)-nitro-3,4-dihydrochinoline umgesetzt, in einem zweiten Schritt in Analogie zu der Publikation T. Jen, J. Med. Chem. 16, 1973, 633-7 mit Triethyloxonium-tetrafluorborat in Dichlormethan und Aminoacetaldehyd-dimethylacetat und abschließend mit Salzsäure versetzt.

Außerdem können die Verbindungen hergestellt werden in Analogie zu Reaktionen, die beschrieben sind in Comprehensive Heterocyclic Chemistry (A.R. Katritzky) Vol. 3, Seiten 995-1037 und Vol. 5, Seiten 305-345, 631-639, 660-668, 882-890. Des Weiteren sei auf folgende Handbuchserien verwiesen: The Chemistry of Heterocyclic Compounds (A. Weissberger), Progress in Heterocyclic Chemistry (G.W. Gribble) und Advances in Heterocyclic Chemistry (A.R. Katritzky).

Die Verbindung der Formel (IIa)



(IIa)

5

ist neu und kann hergestellt werden,
indem man zunächst durch Umsetzung von 2-Amino-5-nitrobenzylalkohol und Thioharnstoff mit HBr unter Rückfluß
und anschließender Alkalisch-Stellung 2-Amino-6-nitro-4H-benz-1,3-thiazin herstellt, und abschließend durch Erhitzen
mit Chloracetaldehydlösung das Imidazol aufbaut.

Der erste Schritt der Umsetzung erfolgt in einem Temperaturbereich von 80 bis 110°C, vorzugsweise bei 100°C.

Die Umetzung mit Chloracetaldehydlösung erfolgt in Dimethylformamid oder Ethanol in einem Temperaturbereich
von 30°C bis 100°C, vorzugsweise bei 70°C.

Die Umsetzung mit der Aldehydlösung erfolgt in einem Temperaturbereich von 60°C bis 90°C, vorzugsweise bei
80°C.

Alle Reaktionsschritte werden bei Normaldruck durchgeführt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (III) sind größtenteils neu und können wie unter [A] beschrieben durch Re-
duktion der entsprechenden Nitroverbindungen der allgemeine Formel (II) hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) sind neu und können dann beispielsweise wie oben unter [A] beschrie-
ben hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) sind teilweise bekannt oder als Species neu und können beispiels-
weise wie oben beschrieben und in Analogie zu den Vorschriften der Publikation EP 738726 hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (V) sind an sich bekannt oder nach publizierten Verfahren herstellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (VI) und (VIII) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden her-
stellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (Ia)–(Ie) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

Die MHK-Werte wurden mit Hilfe der Mikrodilutionsmethode in BH-Medium bestimmt. Jede Prüfsubstanz wurde im
Nährmedium gelöst. In der Mikrotiterplatte wurde durch serielle Verdünnung eine Konzentrationsreihe der Prüfsubstanz
angelegt. Zur Inokulation wurden Übernachtkulturen der Erreger verwandt, die zuvor im Nährmedium 1 : 250 ver-
dünnt wurden. Zu 100 ml der verdünnten, wirkstoffhaltigen Nährlösungen wurden je 100 ml Inokulationslösung gege-
ben.

Die Mikrotiterplatten wurden bei 37°C bebrütet und nach ca. 20 Stunden oder nach 3 bis 5 Tagen abgelesen. Der
MHK-Wert (mg/ml) gibt die niedrigste Wirkstoffkonzentration an, bei der kein Wachstum zu erkennen war.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Bsp.-Nr.	S. aureus 133	M. smegmatis DSM 43465
5		
1	4	1
10	2	4
3	1	1
15	4	8
5	0,5	0,5
6	<0,5	<0,5
20	7	0,5
8	<0,5	0,5
25	9	1
10	4	>32
11	8	4
30	12	2
13	8	16
35	14	16
15	4	16
16	<0,5	2
40	17	32
18	0,5	0,5
45	19	<0,5
20	8	8
21	0,5	0,5
50	23	8

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formeln (I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id) und (Ie) weisen bei geringer Toxizität ein breites antibakterielles Spektrum, speziell gegen gram-positive Keime und einige spezielle gram-negative Bakterien sowie Mycobakterien, Corynebakterien, Haemophilus Influenzae, Mycoplasmen und anaerobe Keime auf. Diese Eigenschaften ermöglichen ihre Verwendung als chemotherapeutische Wirkstoffe in der Human- und Tiermedizin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind gegen ein breites Spektrum von Mikroorganismen wirksam. Mit ihrer Hilfe können gram-positive Keime und gram-negative Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen wie Mycoplasmen bekämpft sowie die durch diese Erreger hervorgerufenen Erkrankungen verhindert, gebessert und/oder geheilt werden.

Besonders wirksam sind die erfindungsgemäßen Verbindungen gegen Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen. Sie sind daher besonders gut zur Prophylaxe und Chemotherapie von lokalen und systemischen Infektionen in der Human- und Tiermedizin geeignet, die durch solche Erreger hervorgerufen werden.

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nichttoxischen, inerten, pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen eine oder mehrere erfindungsgemäße Verbindungen enthalten, oder die aus einem oder mehreren erfindungsgemäßen Wirkstoffen bestehen, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Der oder die Wirkstoffe können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-% der Gesamtmasse,

vorhanden sein.

Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfundungsgemäßen Verbindungen auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

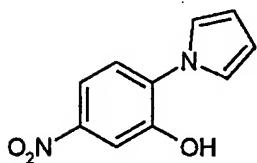
Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfundungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfundungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30 mg/kg, Körpergewicht.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen können zum Zweck der Erweiterung des Wirkungsspektrums und um eine Wirkungssteigerung zu erreichen, auch mit anderen Antibiotika kombiniert werden.

Ausgangsverbindungen

Beispiel I

2-(Pyrrol-1-yl)-5-nitrophenol



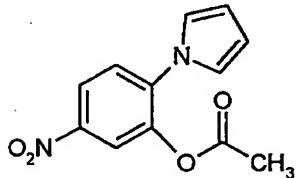
Analog M. Kato, Chem. Pharm. Bull. 43, 1995, 1358-63 werden 5 g (32,4 mmol) 2-Amino-5-nitrophenol und 5,36 g (40,55 mmol) 2,5-Dimethoxytetrahydrofuran in 50 ml Eisessig gelöst und unter Argonatmosphäre 2 h auf 60°C erwärmt. Anschließend wird die Essigsäure i.V. abdestilliert, der Rückstand mit Wasser ausgerührt und der Rest säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel 60, Laufmittel: Toluol/Essigester = 9/1); R_f = 0,55.

fbL. Kristalle, Fp.: 105°C

Ausbeute: 2,8 g (42,3% d.Th.)

Beispiel II

1-Acetoxy-2-(pyrrol-1-yl)-5-nitrobenzol



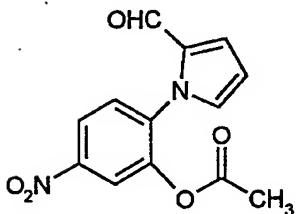
1,3 g (6,37 mmol) der obigen Verbindung aus Beispiel I werden analog M. Kato, Chem. Pharm. Bull. 43, 1995, 1358-63 in 10 ml abs. Dichlormethan gelöst, mit 1,33 ml (1,3 g = 16,434 mmol) Pyridin versetzt, auf 0°C abgekühlt, tropfenweise mit 1,2 ml (1,3 g = 12,734 mmol) Essigsäureanhydrid versetzt und über Nacht gerührt, wobei die Temperatur auf RT ansteigt. Man dampft i.V. die Lösemittel ab, röhrt mit wenig Wasser aus und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan); R_f = 0,7.

fbL. Kristalle, Fp.: 104°C

Ausbeute: 1 g (63,8% d.Th.)

Beispiel III

1-Acetoxy-2-(2-formyl-pyrrol-1-yl)-5-nitrobenzol



Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift von M. Kato, Chem. Pharm. Bull. 43, 1995, 1358-63 hergestellt.

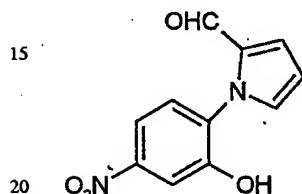
DE 198 05 117 A 1

5 In einem mit Eisbad gekühlten Kolben mit 0,18 ml (0,17 g = 2,32 mmol) DMF tropft man unter Argonatmosphäre 0,22 ml (0,36 g = 2,32 mmol) Phosphoroxychlorid. Nach 10 min Rühren im Eisbad und 15 min bei RT kühlt man erneut auf 0°C und lässt langsam 0,44 g (1,79 mmol) der Verbindung aus Beispiel II in 7 ml abs. Dichlorethan zutropfen. Man röhrt anschließend 20 min bei RT und erhitzt 1 h auf 70°C. Nach Zusatz von 1,32 g (16,1 mmol) Natriumacetat in 10 ml Wasser erhitzt man 20 min auf 60°C und extrahiert nach dem Abkühlen mit Dichlormethan. Nach Trocknen mit Natriumsulfat wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel 60, Dichlormethan/Essigester = 100/1); R_f = 0,4, gelbes Öl; Ausbeute: 64 mg (13,1% d. Th.).

Beispiel IV

10

2-(2-Formyl-pyrrol-1-yl)-5-nitrophenol

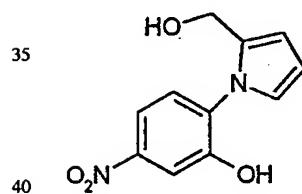


30 mg (0,11 mmol) der Verbindung aus Beispiel III werden in 0,38 ml Ethanol und 0,3 ml THF gelöst, mit 0,02 ml einer 28%-igen Natriummethylat-Lösung in Methanol versetzt und 30 min bei RT gerührt. Man neutralisiert mit Eisessig/Wasser (1 : 1), dampft i.V. alles zur Trockne ein und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Essigester = 100/2). gelbe Kristalle, Fp: 147 °C
 25 R_f (Dichlormethan/Essigester = 100/1) = 0,1
 Ausbeute 19 mg (74,8% d. Th.)

Beispiel V

30

2-(2-Hydroxymethyl-pyrrol-1-yl)-5-nitrophenol

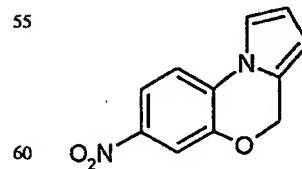


0,7 g (3,015 mmol) der Verbindung aus Beispiel IV werden in 7,5 ml Ethanol und 7,5 ml THF gelöst, im Eisbad gekühlt und unter Rühren innerhalb einer Stunde in mehreren Portionen mit 0,21 g (6,03 mmol) Natriumcarbonat versetzt. Man lässt über Nacht bei RT nachröhren, dampft vorsichtig i.V. auf ein kleines Volumen ein und röhrt mit wenig Wasser aus. Man säuert vorsichtig mit Oxalsäure/Wasser an, und aus der zunächst klaren Lösung fallen nach und nach gelbe Kristalle aus; Fp: 114 °C.
 45 R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/3) = 0,1
 Ausbeute: 0,5 g (70,8% d. Th.)

50

Beispiel VI

7-Nitro-4H-pyrrolo[2.1-c][1,4]-benzoxazin



60 mg (0,256 mmol) der Verbindung aus IV werden unter Argonatmosphäre in 1 ml THF gelöst, mit 90 mg (0,36 mmol) Triphenylphosphan versetzt, im Eisbad gekühlt und mit 60 mg (0,36 mmol) Azodicarbonsäurediethylester versetzt. Man röhrt 14 h, wobei die Temperatur auf RT ansteigt. Nach Zugabe von 2 ml Wasser extrahiert man mit Dichlormethan, trocknet die organische Phase mit Natriumsulfat, engt i.V. zur Trockne ein und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/5). Die Titelsubstanz läuft vorne, Triphenylphosphanoxid mit einem R_f -Wert von 0,5. Der Verlauf wird i.V. eingedampft und erneut säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Cyclohexan = 3/2); R_f = 0,5.

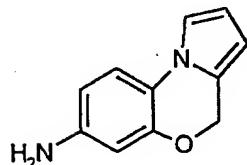
Man erhält gelbe Kristalle.
Ausbeute: 4 mg (7,2% d. Th.)

Beispiel VII

5

7-Amino-4H-pyrrolo[2.1-c][1,4]-benzoxazin

10



15

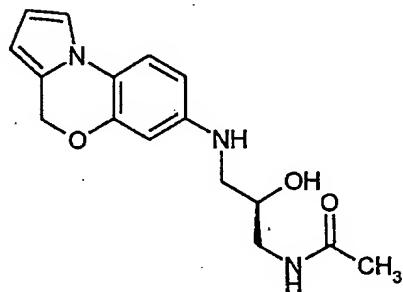
30 mg (0,116 mmol) der Verbindung aus Beispiel VI werden in 15 ml THF/Methanol (1 : 1) gelöst, mit 30 mg Palladium-Katalysator auf Kohle (5%-ig) versetzt und 3 h bei 2,5 atm Wasserstoffdruck hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Einengen i. V. erhält man ein dunkles Öl.
Ausbeute: 20 mg (77,4% d. Th.) roh

20

Beispiel VIII

N-(R)-2-Hydroxy-3-{4H-pyrrolo[2.1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-amino}-propylacetamid

25



30

35

20 mg (0,017 mmol) der Verbindung aus Beispiel VII und 10 mg (0,129 mmol) (S)-Acetyl-aminomethyl-oxiran werden in 10 ml Chloroform gelöst, mit 60 mg (1,07 mmol) Kieselgel versetzt und i. V. zur Trockne eingedampft. Das so beschichtete Kieselgel lässt man unter Argonatmosphäre 48 h stehen, eluiert mit Dichlormethan und Methanol, dampft i. V. zur Trockne ein und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/7); $R_f = 0,4$.
fbl. Schaum
Ausbeute: 12 mg (37,1% d. Th.)

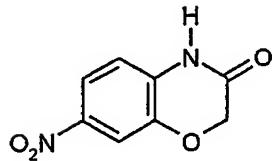
40

45

Beispiel IX

7-Nitro-4H-benz-1,4-oxazin-3-on

50



55

Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift von D.R. Shridhar et al., OPPI, 14(3), 1982, 195-7 aus 1 Äquivalent 2-Amino-5-nitrophenol, 1,15 Äquivalenten Chloracetylchlorid und 2,3 Äquivalenten Natriumhydrogencarbonat in einem 1 : 1-Gemisch von Isobutylmethylketon und Wasser bei Rückflußtemperatur (3 h). Der Ringschluß erfolgt durch Zugabe von 1 Äquivalent Triethylamin über 2 h unter Rückfluß.

60

fbl. Kristalle, Fp.: 232°C (Zers.)

Ausbeute: ca. 80% d.Th.

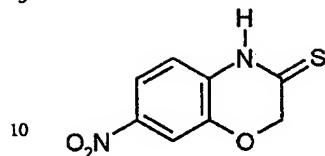
65

DE 198 05 117 A 1

Beispiel X

7-Nitro-4H-benz-1,4-oxazin-3-thion

5



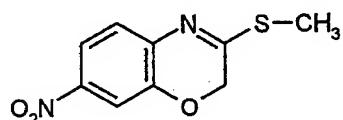
Die Herstellung erfolgt in Analogie zur Vorschrift von H. Bartsch et al., Monatsheft für Chemie, 119, 1988, 1439–44. Dabei werden 6,15 g (31,68 mmol) der Verbindung aus Beispiel IX und 6,406 g (15,84 mmol) Lawesson's Reagenz in 160 ml abs. THF gerührt. Aus dem anfangs heterogenen Gemisch entsteht nach 2 h Rühren bei RT eine klare, gelbe Lösung. Man läßt über Nacht rühren, versetzt mit einer Spatelspitze Lawesson's Reagenz und röhrt erneut über Nacht. Man fällt das Thion, indem man die Lösung unter Rühren in einen großen Überschuß Wasser einfießen läßt. Der Niederschlag wird abfiltriert (Gestank) und luftgetrocknet, das Filtrat ausgiebig mit einem Überschuß an Chlorlauge behandelt. Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit dem Gemisch Dichlormethan/Essigester = 100/5. R_f (Dichlormethan/Essigester = 100/5) = 0,65 gelbe Kristalle, Fp. 221°C (Zers.). Ausbeute: 5,5 g (82,7% d.Th.)

Beispiel XI

25

3-Methylsulfanyl-7-nitro-2H-benzo-1,4-oxazin

30



In Analogie zur Vorschrift von M. Mazharuddin et al., Tetrahedron 25, 1969, 517–525 werden 125 mg (0,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel X in 5 ml Aceton gelöst, mit 106 mg (0,75 mmol) Methyljodid und 138 mg (1 mmol) Kaliumcarbonat versetzt und 2 h bei RT gerührt. Anschließend wäscht man mit wenig Wasser und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan); R_f (Dichlormethan) = 0,9. gelbe Kristalle, Fp.: 153°C. Ausbeute: 77 mg (57,8% d.Th.)

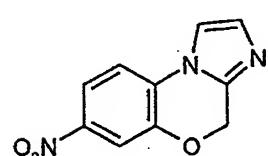
40

Beispiel XII

7-Nitro-4H-imidazo[2,1-c][1,4]-benzoxazin

45

50



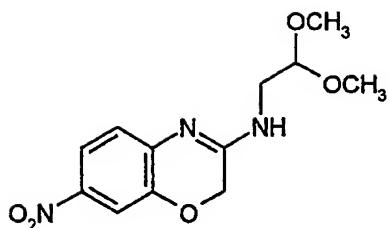
In Analogie zur Vorschrift von H. Bartsch, J. Heterocycl. Chemistry 26, 1989, 205–7, werden 0,4 g (1,784 mmol) der Verbindung aus Beispiel M in 10 ml abs. Ethanol gelöst, mit 0,28 g (2,68 mmol) Aminoacetaldehyd-dimethylacetal versetzt und 8 h zum Sieden erhitzt (vollständige Umsetzung, DC-Kontrolle mit Dichlormethan/Essigester = 4/1). Man dampft alles zur Trockne ein, versetzt mit 6 ml Methanol und 6 ml konz. Salzsäure und erhitzt 2 h zum Sieden. Man neutralisiert mit ges. NaHCO₃-Lösung, filtriert, wäscht mit Wasser und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/5), R_f = 0,5. gelbliche Kristalle, Fp.: 209°C (Zers.). Ausbeute: 220 mg (56,9% d.Th.)

60

Beispiel XIII

a) N-(7-Nitro-2H-1,4-benzoxazin-3-yl)-aminoacetaldehyd-dimethylacetal

65



5

10

3,88 g (0,02 mmol) des Benzoxazinons aus Beispiel IX werden nach D. Achakzi, Chem. Ber. 114, 1981, 3188-94 ins Imidchlorid überführt, das in situ mit Aminoacetaldehyddimethylacetal zum obigen Amidin reagiert. Das Benzoxazinon aus Beispiel IX wird in 160 ml abs. THF gelöst, unter Rühren mit 6,29 g (0,024 mol) Triphenylphosphin und 5,68 g (0,024 mol) Hexachloräthan versetzt. Man erwärmt 30 min auf 40°C, versetzt tropfenweise mit 3,32 ml (2,43 g = 0,024 mol) Triethylamin und erwärmt 1 h zum Sieden. Nach dem Abkühlen versetzt man unter Eiskühlung mit 6,30 g (0,06 mol) Aminoacetaldehyd-dimethylacetal. Man röhrt über Nacht bei RT nach, engt i.V. ein und trennt das Gemisch säulenchromatographisch an Kieselgel 60 mit Essigester/Toluol = 7/3 als Laufmittel; R_f = 0,6.

15

gelbe Kristalle, Fp: 147°C

20

Ausbeute: 3,9 g (69% d.Th.)

b) In Analogie zur Vorschrift von H. Bartsch, J. Heterocycl. Chem. 26, 1989, 205-7 werden 3,35 g (11,91 mmol) der obigen Verbindung aus Beispiel XIIIa 4 h mit 40,2 ml Methanol und 40,2 ml konz. Salzsäure zum Sieden erhitzt. Man neutralisiert anschließend mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung, filtriert und wäscht neutral. Der Rückstand wird aus Essigester rekristallisiert. Man erhält die Verbindung aus Beispiel XII.

25

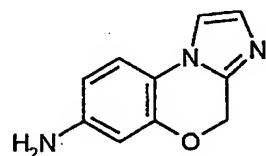
fbl. Kristalle, Fp.: 209°C (Zers.)

Ausbeute: 2,15 g (83,1% d.Th.)

Beispiel XIV

7-Amino-4H-imidazo[2,1-c][1,4]-benzoxazin

30



35

50 mg (0,23 mmol) der Verbindung aus Beispiel XII werden in 20 ml Methanol/THF = 1/1 gelöst, mit 50 mg Katalysator (Pd/C, 5%ig) versetzt und 1 atm (H_2) Wasserstoff hydriert. Die säulenchromatographische Trennung erfolgt an Kieselgel 60 mit Dichlormethan/Essigester = 4/1 als Laufmittel; R_f = 0,2.

40

fbl. Kristalle, Fp.: 187-194°C

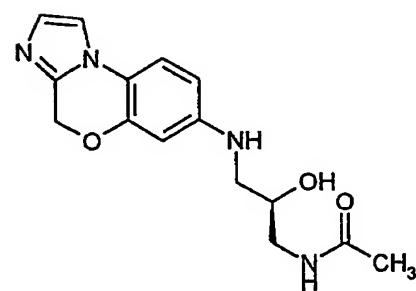
Ausbeute: 40 mg (92,8% d.Th.)

45

Beispiel XV

N-(R)-2-Hydroxy-3-[(4H-imidazo[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-amino]propyl-acetamid

50



55

60

65 mg (0,347 mmol) der Verbindung des Beispiels XIV werden analog F. Bennett, Synlett, 1993, 703-4 in 7 ml Chloroform gelöst, mit 40 mg (0,347 mmol) (S)-Acetylaminomethyl-oxiran versetzt und anschließend mittels Ultraschall mit 0,6 g Kieselgel 60 suspendiert. Man dampft alles i.V. zur Trockne ein und lässt 48 h stehen. Das Kieselgel wird mit Dichlormethan und Methanol eluiert, die Lösungsmittel vereinigt, i.V. auf ein kleines Volumen eingeeengt und säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 9/1); R_f = 0,3.

65

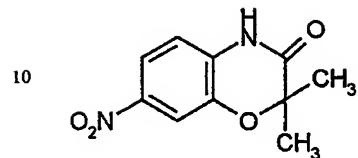
fbl. Schaum

Ausbeute: 22 mg (20,0% d.Th.)

Beispiel XVI

5

2,2-Dimethyl-7-nitro-4H-benz-1,4-oxazin-3-on



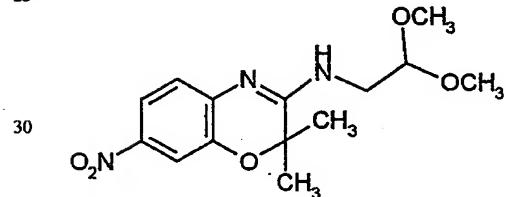
15 Die Herstellung erfolgt analog Beispiel IV aus 20 g (0,13 mol) 2-Amino-5-nitrophenol, 34,3 g (0, 15 mol) 2-Brom-isobuttersäurebromid und 26,16 (0,31 mol) Natriumhydrogencarbonat in je 70 ml Wasser und Isobutylmethylketon mit 13,13 g \cong 18 ml (0,13 mol) Triethylamin.
 gelbe Kristalle, Fp: 216°C
 Ausbeute: 16,5 g (57,2% d. Th.)

20

Beispiel XVII

N-(2,2-Dimethyl-7-nitro-2H-1,4-benzoxazin-3-yl)-aminoacetaldehyd-dimethylacetal

25



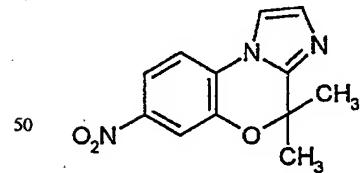
35 Die Herstellung erfolgt analog Beispiel XIII (Vorschrift a) aus 5 g (22,5 mmol) der Verbindung aus Beispiel XVI, 7,08 g (27 mmol) Triphenylphosphan, 6,30 g (27 mmol) Hexachlorethan und 2,73 g \cong 3,04 ml (27 mmol) Triethylamin und anschließender Umsetzung des entstandenen Imidchlorids mit 7,1 g (67,5 mmol) Aminoacetaldehyd-dimethylacetal.
 gelbe Kristalle, Rf(Dichlormethan/Methanol = 100/3) = 0,8
 Ausbeute: 5,56 g (79,5% d. Th.)

40

Beispiel XVIII

2,2-Dimethyl-7-nitro-4H-imidazo[2.1-c][1.4]-benzoxazin

45



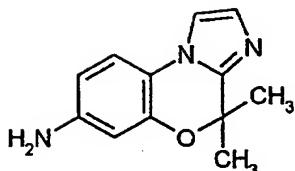
55 Die Synthese gelingt analog Beispiel XII aus 5,56 g (ca. 18 mmol) der Verbindung aus Beispiel XVII durch 4-stündiges Erhitzen zum Sieden mit 60 ml Methanol und 60 ml konzentrierter Salzsäure.
 gelbe Kristalle, Fp: 155-8°C
 Rf (Dichlormethan/Methanol = 100/3) = 0,64
 Ausbeute: 4,2 g (95,3% d. Th.)

60

65

Beispiel XIX

2,2-Dimethyl-7-amino-4H-imidazo[2.1-c][1.4]-benzoxazin



5

10

Die Reduktion erfolgt analog Beispiel XIV aus 2,6 g (12,08 mmol) der Verbindung aus Beispiel XVIII und 0,85 Pd/C, 5%-ig mit 2 bar Wasserstoffdruck in 200 ml Methanol.

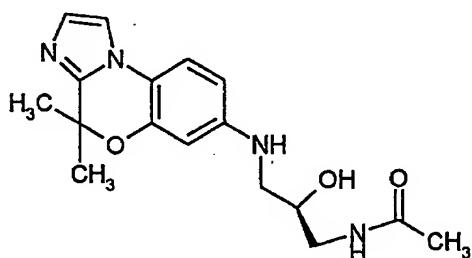
15

fbl. Produkt, R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/3) = 0,6

Ausbeute: 2,1 g (90,6%-ig), 83,4% d. Th.

Beispiel XX

N-(R)-2-Hydroxy-3-{-2,2-dimethyl-4H-imidazo[2.1-c][1.4]-benzoxazin-7-yl)-amino}propyl-acetamid



25

30

Die Umsetzung mit dem Oxiran erfolgt analog Beispiel XV aus 0,4 g (1,86 mmol) der Verbindung aus Beispiel XIX, 0,26 g (2,23 mmol) (S)-Acetyl-aminomethyl-oxiran an 4 g Kieselgel.

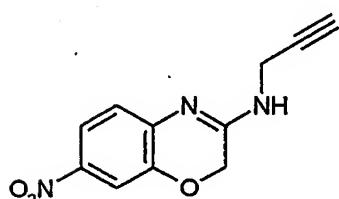
35

fbl. Schaum, R_f (Dichlormethan/Methanol = 9/1) = 0,48

Ausbeute: 129 mg (21,0% d. Th.) und 215 mg (53,8%) Edukt

Beispiel XXI

3-Propargylamino-7-nitro-2H-benz-1,4-oxazin



45

50

a) Analog V. Ambrogi, Eur. J. Med. Chem. 30, 1995, 429-37 gibt man 0,5 g (2,23 mol) 3-Methylsulfanyl-7-nitro-2H-benzo-1,4-oxazin (Beispiel XI), 0,22 g (2,45 mmol) Propargylaminhydrochlorid und 0,2 g (2,45 mmol) Natriumacetat zusammen in 5 ml abs. Ethanol und erhitzt 8 h zum Sieden. Man dampft i.V. das Lösemittel ab, röhrt den Rückstand mit wenig Wasser aus und trennt ihn säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Essigester = 9/1); R_f = 0,6.

55

gelbl. Kristalle, Fp.: 198°C (Zers.)
Ausbeute: 0,46 g (85,3% d.Th.)

60

b) 3,9 g (20,09 mmol) 7-Nitro-4H-benz-1,4-oxazin-3-on (Beispiel IX) werden in 160 ml abs. Dichlormethan gelöst, mit 6,32 g (24,105 mmol) Triphenylphosphin und 5,71 g (24,105 mmol) Hexachlorethan versetzt und 30 min auf 40°C erwärmt. Dazu tropft man 3,34 ml = 2,44 g (24,105 mmol) Triethylamin und erhitzt 1 h zum Sieden. Man lässt abkühlen und tropft unter Eiskühlung 5,52 g (60,26 mmol) Propargylaminhydrochlorid und 8,35 ml = 6,1 g (60,26 mmol) Triethylamin zu. Anschließend lässt man über Nacht bei RT weiterreagieren. Im DC (Essigester/Toluol = 7/3) ist ein neuer, gelber Fleck zu sehen. Man dampft alles i.V. bis zur Trockne ein, röhrt mit wenig Wasser aus und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel:

65

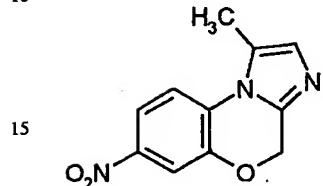
Dichlormethan/Essigester = 9/1); R_f = 0,6.
gelbl. Kristalle, Fp.: 198°C (Zers.)
Ausbeute: 2,7 g (58,1% d.Th.)

5

Beispiel XXII

1-Methyl-7-nitro-4H-imidazo[2,1-c][1,4]benzoxazin

10



20

[Analog V. Ambrogi, Eur. J. Med. Chem. 30, 1995, 429–437]

0,1 g (0,43 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXI werden in 2 ml Eisessig suspendiert und unter Argonatmosphäre in einem 120°C heißen Ölbad 6 h erhitzt. Anschließend destilliert man i.V. den Eisessig ab und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Essigester = 9/1), R_f = 0,15.

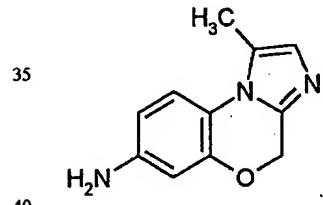
25 gelbe Kristalle, Fp.: 145°C
Ausbeute: 35 mg (35% d.Th.)

Beispiel XXIII

30

1-Methyl-7-amino-4H-imidazo[2,1-c][1,4]-benzoxazin

35



40

0,3 g (1,125 mmol) der obigen Verbindung aus Beispiel XXII werden in 100 ml Methanol gelöst und mit 0,2 g Pd-C-Katalysator, 5%ig, versetzt und 4 h mit 2 atm Wasserstoff hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators und Einengen zur Trockne wird der Rückstand säulenchromatographiert (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/7); R_f = 0,4.

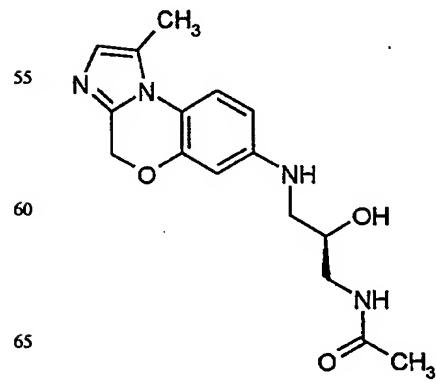
45 fbl. Kristalle, Fp.: 193°C
Ausbeute: 157°C (60,15% d.Th.)

Beispiel XXIV

50

N-(R)-2-Hydroxy-3-((1-methyl-4H-imidazo[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-amino)propyl-acetamid

55



60

65 80 mg (0,4 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXIII werden in 3 ml Chloroform gelöst, mit 50 mg (0,4 mmol) (S)-

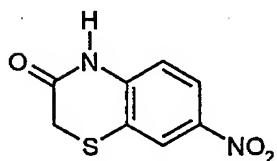
Acetylaminomethyl-oxiran versetzt, im Ultraschallbad mit 0,8 g Kieselgel behandelt, i.V. zur Trockne eingedampft und über Nacht bei RT stehen gelassen. Man eluiert mit Dichlormethan und Methanol und trennt säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 9/1); $R_f = 0,3$.
fbl. Schaum
Ausbeute: 37 mg (29,4% d.Th.)

5

Beispiel XXV

7-Nitro-4H-benzo-1,4-thiazin-3-on

10



15

11,6 g (0,064 mmol) 6-Nitrobenzthiazol werden in 23,2 ml Ethanol und 23,2 ml Hydrazinhydrat gelöst und 2 h unter Rühren auf 80°C erwärmt. Bei Raumtemperatur gibt man 6,64 g (0,07 mol) Chloressigsäure und 6,95 g (0,174 mol) Natriumhydroxid in 70 ml Wasser zu und erwärmt 1 h zum Sieden. Anschließend stellt man im Eisbad mit konzentrierter Salzsäure sauer und röhrt 30 min bei 50°C (DC-Kontrolle mit Dichlormethan/Methanol = 100/3). Der ausgefallene Niederschlag wird abgesaugt, neutral gewaschen und getrocknet.

20

gelbes Festprodukt
 R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/3) = 0,27

25

Ausbeute: 11,14 g (82,3% d.Th.)

MS (EI): 210

Beispiel XXVI

7-Nitro-4H-benzo-1,4-thiazin-3-thion

30



35

100 mg (0,48 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXV und 96,2 mg (0,24 mmol) Lawesson's Reagenz werden in 3 ml abs. THF gelöst und 2 Tage bei RT gerührt (DC-Kontrolle mit Petrolether/Essigester = 7/3). Man versetzt noch einmal mit 96,2 mg (0,24 mmol) Lawesson's Reagenz und lässt weitere 2 Tage bei RT röhren. Obwohl noch Edukt vorhanden ist, bricht man die Reaktion ab durch Zusatz von 20 ml Wasser. Man extrahiert mehrfach mit Dichlormethan, wäscht mit gesättigter Kochsalzlösung, trocknet mit Magnesiumsulfat und dampft alles i.V. zur Trockne ein.

40

gelbes, kristallines Produkt, R_f (Petrolether/Essigester = 7/3) = 0,7

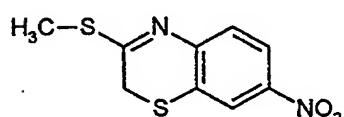
45

Ausbeute: 198,5 mg roh (theor. Ausbeute quantitativ: 107,6 mg)

Beispiel XXVII

3-Methylsulfanyl-7-nitro-2H-benzo-1,4-thiazin

50



55

198,5 mg des Rohproduktes aus Beispiel XXVI werden in 5 ml Aceton gelöst, mit 131,4 mg (0,951 mmol) Kaliumcarbonat und 101,25 mg (0,713 mmol) Methyljodid versetzt und über Nacht bei RT gerührt (DC-Kontrolle mit Petrolether/Essigester = 7/3 als Laufmittel). Da noch Edukt vorhanden ist, versetzt man noch einmal mit 131,4 mg (0,951 mmol) Kaliumcarbonat und 101,25 mg (0,713 mmol) Methyljodid und lässt weiter röhren. Nach 3 h ist das Edukt verschwunden. Man versetzt mit Wasser und extrahiert mit Dichlormethan. Die organische Phase wird mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und i.V. zur Trockne eingedampft.

60

gelbes, kristallines Produkt, R_f (Petrolether/Essigester = 7/3) = 0,82

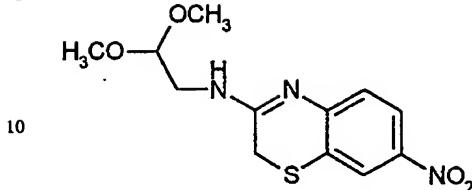
65

Ausbeute: 164,3 mg roh (theor. Ausbeute quantitativ: 115,2 mg)

Beispiel XXVIII

N-(7-Nitro-2H-1,4-benzthiazin-3-yl)-aminoacetaldehyd-dimethylacetal

5



10

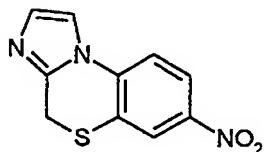
164,3 mg des Rohproduktes aus Beispiel XXVII und 75 mg (0,714 mmol) Aminoacetaldehyd-dimethylacetal werden
15 in 3 ml Ethanol gelöst und über Nacht gerührt (DC-Kontrolle mit Petroether/Essigester = 1/1 als Laufmittel). Anschließend versetzt man mit Wasser, extrahiert mit Dichlormethan, wäscht die organische Phase mit gesättigter Kochsalzlösung, trocknet mit Magnesiumsulfat und engt i.V. zur Trockne ein. Man erhält ein gelbes, kristallines Rohprodukt (235,4 mg). Die Reinigung erfolgt säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Petroether/Essigester = 3/2).
R_f (Petroether/Essigester = 1/1) = 0,23
20 gelbe Kristalle
Ausbeute: 107,3 mg (75,2% d. Th., bezogen auf die Verbindung aus Beispiel XXVI)

Beispiel XXIX

25

7-Nitro-4H-imidazo[2.1-c][1,4]-benzthiazin

30



35

97,8 mg (0,33 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXVIII werden mit 1,2 ml Methanol und 1,2 ml konz. Salzsäure
versetzt und 2,5 h zum Sieden erhitzt (DC-Kontrolle mit Petroether/Essigester = 1/1 als Laufmittel). Nach dem Abkühlen
stellt man mit verdünnter Natronlauge pH = 2 ein und extrahiert mit Dichlormethan. Man wäscht mit gesättigter Koch-
salzlösung, trocknet mit Magnesiumsulfat und dampft i. V. zur Trockne ein. Der Rückstand (85,4 mg) wird säulenchro-
matographisch getrennt (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/3).

40

gelbe Kristalle, (Dichlormethan/Methanol = 100/5) = 0,37

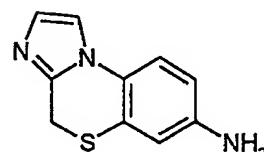
Ausbeute: 56,8 mg (74,05% d. Th.)

Beispiel XXX

45

7-Amino-4H-imidazo[2.1-c][1,4]-benzthiazin

50



55

10 mg (0,043 mmol) der Nitro-Verbindung aus Beispiel XXIX werden in 1 ml Methanol gelöst, unter Argonatmo-
sphäre mit 27,03 mg (0,43 mmol) Ammoniumformiat und 1 mg Palladium-Kohlenstoff-Katalysator (10%-ig) versetzt
und zum Sieden erhitzt. Nach 8 h ist kein Edukt mehr vorhanden (DC-Kontrolle mit Dichlormethan/Methanol = 100/5
als Laufmittel). Nach Abfiltrieren des Katalysators wird i.V. eingeengt und der Rückstand säulenchromatographisch ge-
reinigt (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/3).

60

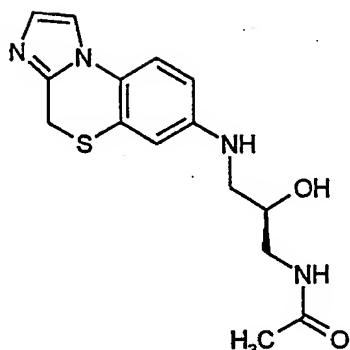
farbloser Schaum, R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,475

Ausbeute: 5,7 mg (65,4% d. Th.)

65

Beispiel XXXI

N-(R)-2-Hydroxy-3-[(4H-imidazo[2.1-c][1.4]-benzthiazin-7-yl)-amino]-propylacetamid



5

10

15

20

25

30

35

40

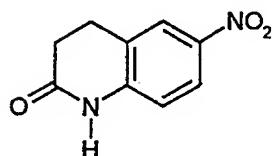
45

50

25,5 mg (0,125 mmol) des Amins aus Beispiel XXX und 14,44 mg (0,125 mol) (S)-Acetylaminomethyl-oxiran werden in 5 ml abs. Dichlormethan gelöst und mit 22,61 mg (0,376 mmol) Kielselgel (40–60 μ M) versetzt. Man dampft i.V. zur Trockne ein und lässt über Nacht bei RT stehen. Laut DC-Kontrolle (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1) ist noch Edukt vorhanden. Man versetzt nach dem Auflösen in 5 ml Dichlormethan mit weiteren 0,5 Äquivalenten Oxiran, engt i.V. zur Trockne hin und wiederholt die Prozedur nach weiteren 3 h erneut mit 0,5 Äquivalenten Oxiran. 2 h später wird das Kieselgel mit 10 ml Dichlormethan/Methanol = 5/1 eluiert, das Lösungsmittel i.V. eingeengt und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/3 bis 100/8).
 fbl. Schaum, R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,25
 Ausbeute: 10 mg (25,0% d. Th.)
 Zusätzlich werden 14,9 mg (58,4%) Edukt zurückgewonnen.

Beispiel XXXII

6-Nitro-3,4-dihydro-1H-chinolin-2-on



35

40

45

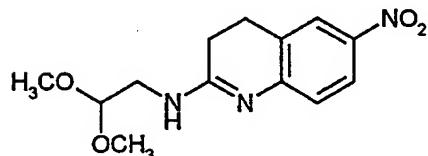
50

9,45 g (0,074 mol) 3,4-Dihydro-1H-chinolin-2-on werden in 36 ml 95%iger Schwefelsäure gelöst, auf -15°C abgekühlt und nach und nach mit 7,04 g (0,08 mol) Kaliumnitrat versetzt. Man röhrt bei -20°C unter ständiger DC-Kontrolle (alle 15 min) nach; Laufmittel: Chloroform/Methanol = 100/3 und Dichlormethan/Methanol = 100/3. Nach 3 h zeigt sich noch etwas Ausgangsprodukt und eine Spur des Dinitro-Produktes. Der Reaktionsansatz wird nochmals portionsweise mit 0,95 g (ca. 10 mmol) Kaliumnitrat versetzt und weiter bei -15°C gerührt. Nach 4 h röhrt man alles in 500 ml Wasser ein, filtriert den ausgefallenen Niederschlag und wäscht ihn neutral. Nach dem Trocknen wird das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/1). Die geeignete Fraktion wird i.V. zur Trockne eingedampft, mit Diethylether ausgeröhrt, filtriert und bei 60°C getrocknet.
 gelbe Kristalle
 Ausbeute: 9,1 g (73,7% d.Th.)
 MS (DCI): 193 (M+H)

Beispiel XXXIII

55

N-(6-Nitro-3,4-dihydro-chinolin-2-yl)-aminoacetaldehyd-dimethylacetal



60

65

8,07 g (0,042 ml) der Verbindung aus Beispiel XXXII werden in 240 ml abs. Dichlormethan gelöst, mit 48,3 ml (0,048 mmol) einer 1 molaren Lösung von Triethyloxonium-tetrafluoroborat in Dichlormethan versetzt und 9 h bei

DE 198 05 117 A 1

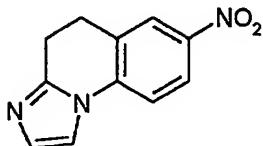
Raumtemperatur gerührt. Anschließend gibt man 13,25 g (0,126 mol) Aminoacetaldehyd-dimethylacetal (über CaH destilliert bei 20 mbar und 341°C) zu und röhrt 3 h bei Raumtemperatur. Nach 3 h findet laut DC-Kontrolle keine weitere Umsetzung mehr statt (ca. 50%). Man engt das Reaktionsgemisch i.V. auf ca. 50 ml ein, versetzt mit Wasser und extrahiert mehrmals mit Dichlormethan. Nach Waschen der organischen Phase mit Dichlormethan und Trocknen mit Magnesiumsulfat wird das Lösemittel i.V. abgedampft. Es verbleibt ein gelbliches Festprodukt.
 5 Ausbeute: 10,1 g (86,1% d.Th.).

Beispiel XXXIV

10

7-Nitro-4,5-dihydro-imidazo[1,2-a]chinolin

15



20 25

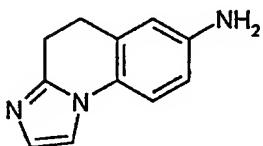
10,49 g des Verbindung aus Beispiel XXXIII werden in 126 ml Methanol gelöst, mit 126 ml konz. Salzsäure versetzt und 2,5 h zum Sieden erhitzt (DC-Kontrolle mit Petrolether/Essigester = 1/1 als Laufmittel). Nach dem Abkühlen stellt man durch Zugabe von 1 n Natronlauge einen pH von 2 ein und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Man wäscht die organische Phase mit gesättigter Kochsalz-Lösung, trocknet sie mit Magnesiumsulfat und dampft i.V. das Lösemittel ab; Rückstand 8,11 g. Nach der säulenchromatographischen Trennung (Kieselgel 60, Laufmittel: Petrolether/Essigester = 1/1 und Dichlormethan/Methanol = 100/2) erhält man gelbe Kristalle; R_f = 0,08 (Petrolether/Essigester = 1/1).
 Ausbeute: 1,25 g (13,3% d.Th.)
 MS (DCI): 216 (M+H)

Beispiel XXXV

30

7-Amino-4,5-dihydro-imidazo[1,2-a]chinolin

35



40 45

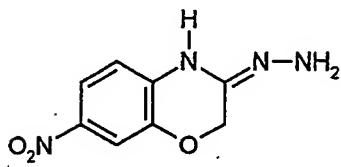
17 mg (0,079 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXXIV werden unter Argonatmosphäre in 1 ml Methanol gelöst und mit 1,7 mg 10%iger Palladiumkohle versetzt. Nach Zugabe von 50 m Ammoniumformiat erhitzt man zum Sieden. Laut DC-Kontrolle (Dichlormethan/Methanol = 100/5) ist die Reduktion nach 2 h beendet. Die Reinigung erfolgt dünn-schichtchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/1).
 fbl. Festprodukt; R_f (Dichlormethan / Methanol = 10/1) = 0,175
 Ausbeute: 13 mg (88,9% d. Th.)
 MS (DCI): 186 (M+H)

Beispiel XXXVI

50

7-Nitro-3-hydrazono-3,4-dihydro-2H-benz-1,4-oxazin

55

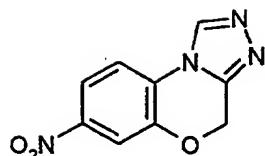


60 65

Analog D.R. Shridhar, Indian J. Chem. Sect. B, 23, 1984, 1279-83 und H. Bartsch, Monatsh. Chem. 120, 1989, 81-84 werden 0,5 g (2,36 mmol) der Verbindung aus Beispiel X und 0,15 g (3,063 mol) Hydrazinhydrat in abs. Ethanol über Nacht bei RT gerührt. Nach dem Abdestillieren des Ethanols i.V. röhrt man den gelborangenen Rest mit Wasser aus, filtriert und wäscht mit Wasser nach. R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/3) = 0,2.
 gelborange Kristalle, Fp.: >250°C (Zers.)
 Ausbeute: 0,48 g (97% d.Th.)

Beispiel XXXVII

7-Nitro-1,2,4-triazolo[3,4-c][1,4]-benzoxazin



5

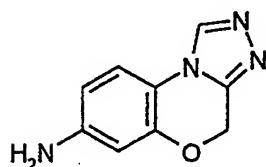
10

Analog S. Mantegani 29, 1992, 455–459, werden 0,5 g (2,4 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXXVI mit 3,56 g (24 mmol) Orthoameisensäuretriethylester 3 h zum Sieden erhitzt (ca. 150°C). Nach dem Eindampfen i.V. röhrt man den Rückstand mit wenig Ethanol aus und filtriert.
gelbe Kristalle, Fp. >230°C (Zers.)
Ausbeute: 0,43 g (82,1% d.Th.)

15

Beispiel XXXVIII

7-Amino-1,2,4-triazolo[3,4-c][1,4]-benzoxazin



20

25

0,41 g (1,88 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXXVII werden in 190 ml Methanol/THF (1/1) gelöst, mit 0,1 g Pd/C, 5%ig, versetzt und unter 1 bar Wasserstoffdruck 2 h hydriert. Nach Filtration des Katalysators dampft man i.V. zur Trockne ein.
fbl. Schaum
Ausbeute: 0,34 g (96,2% d.Th.)

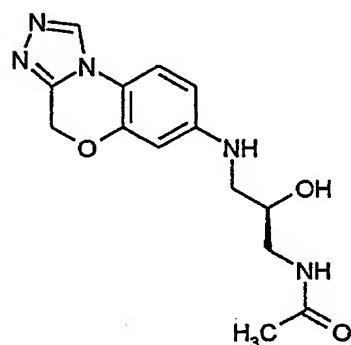
30

35

Beispiel XXXIX

N-(R)-2-Hydroxy-3-((1,2,4-triazolo[3,4-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)amino)-propylacetamid

40



45

50

55

Man löst 0,14 g (0,74 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXXVIII in 5 ml Chloroform und verröhrt im Ultraschallbad mit 2,3 g Kieselgel 60 und 0,12 g (1,04 mmol) (S)-Acetylaminomethyl-oxiran. Man dampft alles i.V. zur Trockne ein und lässt 2 h bei RT stehen. Man eluiert das Kieselgel mit Dichlormethan und Methanol, dampft i.V. zur Trockne ein und trennt den Rest säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 9/1); Rf= 0,22.
fbl. Schaum

60

Ausbeute: 75 mg (33,2% d.Th.)

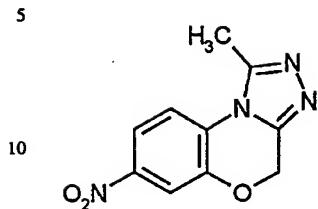
Zusätzlich werden 50 mg des Amins (35,7%) zurückgewonnen.

65

Beispiel XL

1-Methyl-7-nitro-1,2,4-triazolo[3,4-c][1,4]-benzoxazin

5



10

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels XXXVII aus 0,83 g (4 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXXVI und 6,5 g (40 mmol) Orthoessigsäuretriethylester gewonnen. Das Gemisch wird mit 1,67 g Kieselgel 60 und 15 ml abs. Toluol versetzt und 3 h zum Sieden erhitzt.

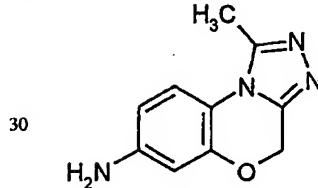
R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/3) = 0,44
gelbes, amorphes Produkt, Fp.: >230°C (Zers.)
Ausbeute: 0,7 g (75,6% d.Th.)

20

Beispiel XLI

1-Methyl-7-amino-1,2,4-triazolo[3,4-c][1,4]benzoxazin

25



30

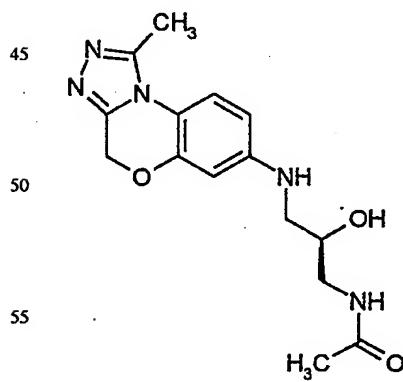
Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels XXXVIII aus 0,5 g (2,15 mmol) der Verbindung aus Beispiel XL und 0,3 g Pd-C-Katalysator, 5%ig, in 300 ml Methanol 3 h bei 2 bar Wasserstoffdruck hergestellt.
fbl. Kristalle, Fp.: 222°C (Zers.)
Ausbeute: 0,43 g (98,8% d.Th.)

Beispiel XLII

40

N-(R)-2-Hydroxy-3-[(1-methyl-1,2,4-triazolo[3,4-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)amino]-propyl-acetamid

45



50

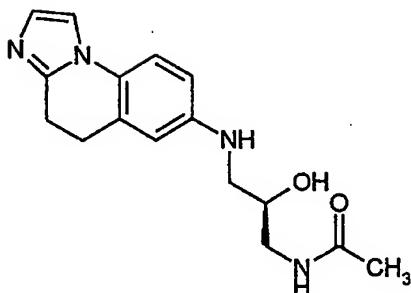
55

Die Titelverbindung wird in Analogie zur Vorschrift des Beispiels XXXIX aus 0,23 g (1,11 mol) der Verbindung aus Beispiel XLI, 0,17 g (1,335 mmol) (S)-Acetylaminomethyloxiran und 4 g Kieselgel 60 in 5 ml Chloroform hergestellt.
R_f (Dichlormethan/Methanol = 9/1) = 0,33
fbl. Schaum
Ausbeute: 90 mg (23,9% d.Th.)

65

Beispiel XLIII

N-(R)-2-Hydroxy-3-[4,5-dihydroxy-imidazo[1,2-a]chinolin-7-yl-amino]-propylacetamid



5

10

15

0,5 g (2,7 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXXV und 310,8 mg (2,7 mmol) (S)-Acetylaminomethyl-oxiran werden in 20 ml abs. Dichlormethan gelöst, mit 5 g Kieselgel (40–63 µm) versetzt und i.V. zur Trockne eingedampft. Man lässt das beschichtete Kieselgel zwei Tage stehen und eluiert dann mit Dichlormethan und Methanol. Nach Eindampfen i.V. wird der Rückstand säulenchromatographisch getrennt (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/5 → Fraktion 1 = Ausgangsamin; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1,5 → Fraktion 2 = substit. Acetamid).

fbl. Festprodukt

 R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,12

Ausbeute: 316,7 mg (39,0% d.Th.)

+ 303,7 mg Amin (60,7% d.Th.)

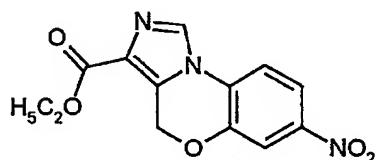
20

25

Beispiel XLIV

7-Nitro-4H-imidazo[5.1-c][1.4]-benzoxazin-3-carbonsäure-ethylester

30



35

Analog H. Bartsch, J. Heterocycl. Chemistry 26, 1989, 205-7, wird zunächst eine Mischung aus 207,9 mg (1,82 mmol) und 216,2 mg (1,82 mmol) Isocyanessigsäureethylester in 1,5 ml DMF hergestellt. Beim Zusammengießen der beiden Komponenten tritt eine deutliche Wärmeentwicklung auf. Man kühlt diese Lösung auf 0°C ab. Dann löst man 235 mg (1,21 mmol) der Verbindung aus Beispiel IX in 1,5 ml abs. DMF (hellgelbe Lösung) und versetzt mit 138 mg (1,21 mmol) Kalium-tert.-butylat (braune Lösung). Die entstandene Lösung kühlt man auf 0°C und versetzt mit 430,6 mg (2,42 mmol) Phosphorsäurediethylesterchlorid. Diese Lösung tropft man bei 0°C langsam in die erste Lösung, wobei sich die Lösung dunkelrot verfärbt und sofort das gewünschte Endprodukt entsteht. Man röhrt noch 2 h bei RT und gießt dann auf 5 ml Eisessig. Nach Verdünnen mit Wasser fällt ein heller Niederschlag aus, der sich schlecht filtrieren lässt. Aus diesem Grunde extrahiert man das gesamte heterogene Gemisch mehrfach mit Essigester. Die organische Phase wird getrocknet und anschließend i.V. zur Trockne eingeengt, wobei man möglichst auch die letzten Spuren von DMF entfernt. Man nimmt in 5 ml Aceton auf, filtriert vom Ungleisten ab und dampft erneut i.v. zur Trockne ein. Den Rückstand röhrt man mit 3 ml Essigester/Petrolether aus. Der Rückstand ist das gewünschte Produkt.

40

45

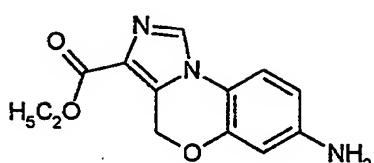
50

fbl. Kristalle, R_f (Essigester) = 0,4
Ausbeute: 125 mg (35,7% d. Th.)

Beispiel XLV

55

7-Amino-4H-imidazo[5.1-c][1.4]-benzoxazin-3-carbonsäure-ethylester



60

65

144 mg (0,5 mmol) der Nitroverbindung aus Beispiel XLIV werden in 2 ml Ethanol gelöst, mit 129,5 mg (2 mmol) Ammoniumformiat und einer Spatelspitze Pd/C-Katalysator (10%-ig) versetzt und in einem 80°C heißen Bad 5 min er-

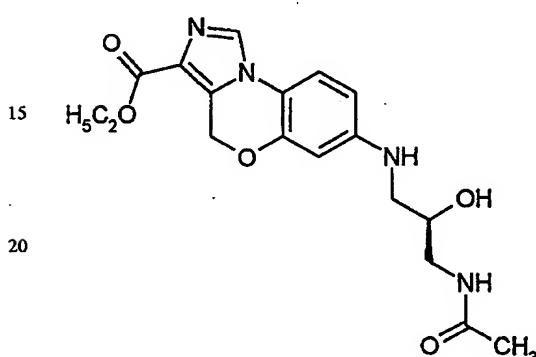
heizt. Nach dem Erkalten wird der Katalysator über Kieselgur abfiltriert und das Filtrat i.V. eingedampft. Der Rückstand wird säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/1 bis 100/5).
 R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,57

fbl. Produkt

5 Ausbeute: 15,5 mg (12,0% d. Th.)

Beispiel XLVI

10 N-(R)-2-Hydroxy-3-((3-ethoxycarbonyl-4H-imidazo[5.1-c][1.4]-benzoxazin-7-yl)-amino)-propyl-acetamid



22 mg (0,08 mmol) des Amins aus Beispiel XLV werden in 1 ml Dichlormethan gelöst, mit 11,7 mg (0, 1 mmol) (S)-Acetylaminomethyloxiran und 51 mg (0,85 mol) Kieselgel versetzt und i.V. zur Trockne eingedampft. Man lässt über Nacht stehen, versetzt mit Dichlormethan und weiteren 7 mg (0,06 mmol) Oxiran, dampft i.V. zur Trockne ein und lässt einen weiteren Tag stehen. Man eluiert das beschichtete Kieselgel mit 10 ml Dichlormethan/Methanol = 7/3, engt i.V. auf ein kleines Volumen ein und trennt den Rückstand auf einer Dickschichtplatte; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1; Eluens: Methanol.

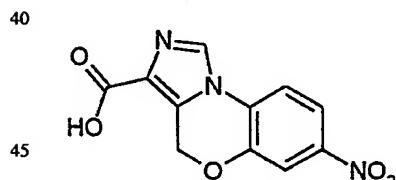
30 fbl. Schaum, R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,435

Ausbeute: 6,2 mg (19,5% d. Th.)

Zusätzlich werden 4,9 mg (22,3%) Edukt zurückgewonnen.

35 Beispiel XLVII

7-Nitro-4H-imidazo[5.1-c][1.4]-benzoxazin-3-carbonsäure



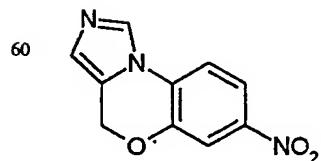
180 mg (0,62 mmol) des Esters aus Beispiel XLIV werden in 5 ml Ethanol suspendiert und mit 6,3 ml (0,63 mmol) in Natronlauge versetzt (Braunfärbung) und 15 min bei 80°C gerührt. Man verdünnt mit 5 ml Wasser und säuert das Gemisch mit 1 n Salzsäure an. Nach und nach fallen farblose Kristalle aus.

50 R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,07

Ausbeute: 97 mg (59,9% d. Th.)

55 Beispiel XLVIII

7-Nitro-4H-imidazo[5.1-c][1.4]-benzoxazin



54 mg (0,21 mmol) der Carbonsäure aus Beispiel XLVII werden in 10 min mit 2 ml Diphenylether im auf 250°C erhitzten Bad erhitzt. Nach dem Abkühlen gibt man alles auf eine Kieselgur, wäscht den Diphenylether mit Dichlormethan heraus und eluiert das Produkt mit Dichlormethan/Methanol = 100/5. Nach dem Einengen erhält man farblose Kri-

stalle.

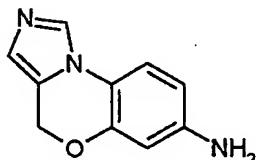
 R_f (Dichlormethan/Methanol = 20/1) = 0,34

Ausbeute: 36,7 mg (80,5% d. Th.)

Beispiel II

5

7-Amino-4H-imidazo[5.1-c][1.4]-benzoxazin



10

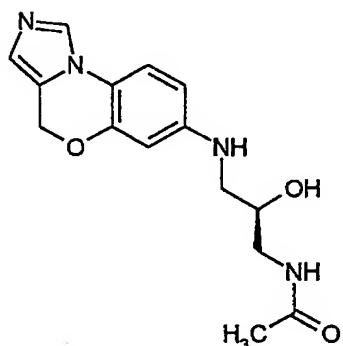
28,5 mg (131 μ mol) der Nitroverbindung aus Beispiel XLVIII werden in 0,5 ml Ethanol gelöst, mit 34, 1 mg (0,525 mmol) Ammoniumformiat und einer Spatelspitze Pd/C-Katalysator (10%-ig) versetzt und in einem auf 80°C vorheizten Bad 7 min erhitzt. Nach Abfiltrieren des Katalysators dampft man das Lösungsmittel zur Trockne ein. farbloses, amorphes Produkt, R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,43
Ausbeute, roh: 20,1 mg (82,0% d. Th.)

20

Beispiel L

N-(R)-2-Hydroxy-3-[(4H-imidazo[5.1-c][1.4]-benzoxazin-7-yl)-amino]-propylacetamid

25



30

35

40

20 mg (0,11 mmol) des Amins aus Beispiel II, werden in 1 ml Dichlormethan gelöst, mit 14,76 mg (0,13 mmol) (S)-Acetylaminomethyloxiran und 64,2 mg (1,07 mmol) Kieselgel versetzt und i. V. zur Trockne eingedampft. Nach 1 Tag Stehen löst man die Edukte wieder (kaum Produkt!) in Dichlormethan, versetzt mit 1,2 weiteren Equivalenzen Oxiran, dampft i. V. zur Trockne ein und lässt einen weiteren Tag stehen. Anschließend eluiert man mit Dichlormethan/Methanol (7/3), engt i. V. ein und trennt den Rückstand auf einer Dickschichtplatte; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1; Eluens: Methanol.

45

fbl. Produkt, R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,185

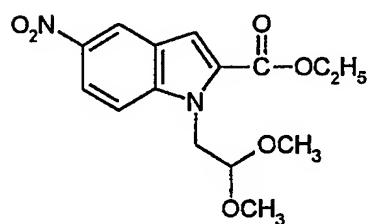
Ausbeute: 12 mg (36,1% d. Th.)

50

Beispiel LI

1-(2,2-Dimethoxyethyl)-5-nitro-indol-2-carbonsäure-ethylester

55



60

5 g (21,35 mmol) 5-Nitro-indol-2-carbonsäure-ethylester (Herst. nach A. Guy, SYNTHESIS 3, 1980, 222-3) werden in 50 ml DMSO gelöst und bei RT mit 3,6 g (32 mmol) Kalium-tert.-butylat und 3,9 ml (5,58 g = 32 mmol) Bromacetaldehyddimethylacetal versetzt. Man erhitzt über Nacht auf 120°C, gießt nach dem Abkühlen auf Eiswasser und extrahiert mehrfach mit Diethylether. Man wäscht neutral, trocknet mit Magnesiumsulfat, engt i. V. zur Trockne ein und kristallisiert

65

DE 198 05 117 A 1

siert durch Ausröhren mit Ethanol.

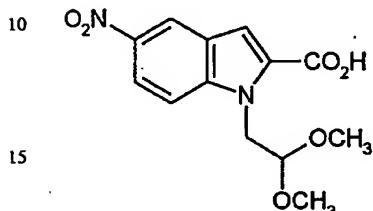
tbl. Kristalle, R_f (tert.-Butyl-methylether/Cyclohexan = 1/1) = 0,51

Ausbeute: 3,5 g (50,9% d. Th.)

5

Beispiel LII

1-(2,2-Dimethoxyethyl)-5-nitro-indol-2-carbonsäure



20 3,5 mg (10,55 mmol) des Esters aus dem Beispiel LI werden in 50 ml THF gelöst, mit 25 ml 1 n Natronlauge versetzt und bei 60°C gerührt. Nach 2 h ist die Verseifung beendet. Man dampft das Lösemittel ab und extrahiert die verbliebene, dunkelbraune Lösung 3 x mit Diethylether. Mit 6 n Salzsäure stellt man die wäßrige Lösung schwach sauer, wobei nach und nach die gewünschte Carbonsäure ausfällt.

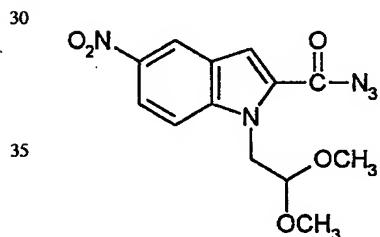
hellbraune Kristalle, R_f (Dichlormethan/Methanol = 7/3) = 0,54

Ausbeute: 2,9 g (93,5% d. Th.)

25

Beispiel LIII

1-(2,2-Dimethoxyethyl)-5-nitro-indol-2-carbonsäure-azid

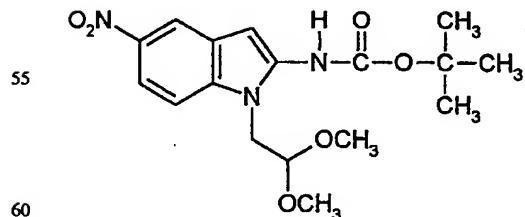


40 Eine auf -10°C abgekühlte Suspension von 2,7 g (9, 18 mmol) der Carbonsäure aus Beispiel LII in 30 ml abs. THF wird mit 2,6 ml (1,85 = 18,35 mmol) Triethylamin versetzt und 10 min gerührt. Anschließend tropft man 4,1 ml (5,2 g = 18,35 mmol) Diphenylphosphorylazid zu und lässt das Reaktionsgemisch über Nacht im Kühlschrank. Dann engt man i.V. auf etwa die Hälfte des Volumens ein, versetzt mit verdünnter NaHCO3-Lösung und extrahiert mehrfach mit Dichlormethan. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen mit Magnesiumsulfat engt man i.V. ein.

45 R_f (Dichlormethan) = 0,78
Ausbeute, roh: 2,9 g (quantitativ)

Beispiel LIV

50 1-(2,2-Dimethoxyethyl)-2-tert.butyl-oxycarbonyl-amino-5-nitroindol



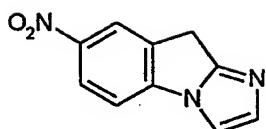
65 2,9 g des Rohproduktes aus Beispiel LIII werden in 100 ml Toluol aufgenommen, mit 60 ml tert. Butanol versetzt und 2 Stunden zum Sieden erhitzt (DC-Kontrolle mit Dichlormethan oder Petrolether/Essigester = 1/1). Man engt i.V. zur Trockne ein und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Petrolether = 7/3).

R_f (Dichlormethan) = 0,45

Ausbeute: 1,4 g (42,2% d. Th.)

Beispiel LV

7-Nitro-9H-imidazo[1.2-a]indol



5

10

1,16 g (3,17 mmol) der Substanz aus Beispiel LV werden mit 10 ml Methanol/konz. Salzsäure (1 : 1) versetzt und 1 Stunde zum Sieden erhitzt. Man neutralisiert mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und extrahiert mit Essigester. Nach dem Einengen i. V. wird der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/5).

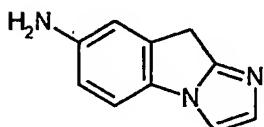
15

R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,59

Ausbeute: 0,5 g (78,4% d. Th.)

Beispiel LVI

7-Amino-9H-imidazo[1.2-a]indol



25

500 mg (2,49 mmol) der Nitro-Verbindung aus Beispiel LV werden in 100 ml Ethanol gelöst, mit 626 mg (9,94 mmol) Ammoniumformiat und 370 mg (3,48 mmol) Pd/C-Katalysator (10%-ig) versetzt und 30 min zum Sieden erhitzt. Nach dem Abfiltrieren des Katalysators wird das Lösungsmittel i. V. abgedampft und der Rückstand säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/5).

30

farbloses Produkt

35

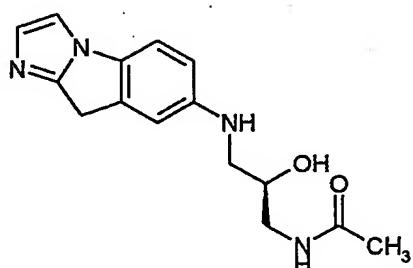
R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,44

Ausbeute: 178 mg (41,8% d. Th.)

Nebenprodukt: Hydrazin-Verbindung

Beispiel LVII

N-(R)-2-Hydroxy-3-[(9H-imidazo[1.2-a]indol-7-yl)-amino]-propyl-acetamid



40

45

50

150 mg (0,88 mmol) des Amins aus Beispiel LVI, 121 mg (1,05 mmol) (S)-Acetylaminomethy-oxiran und 526 mg (8,75 mmol) Kieselgel werden in 10 ml Chloroform aufgeschlämmt und i. V. zur Trockne eingedampft. Man lässt das so beschichtete Kieselgel über Nacht stehen, eluiert mit 10 ml Dichlormethan/Methanol = 10/1, dampft i. V. zur Trockne ein und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 4/1).

55

R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,5

60

fbI. Schaum

Ausbeute: 95 mg (37,9% d. Th.)

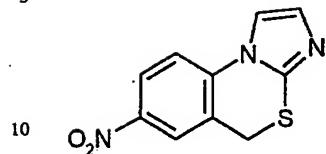
37 mg (24,7% d. Th.) Edukt werden zurückgewonnen.

65

Beispiel LVIII

7-Nitro-5H-imidazo[1.2-a][3,1]-benzthiazin

5



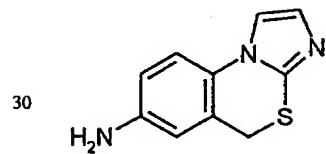
15 9 g (53 mmol) 2-Amino-5-nitro-benzylalkohol und 5,3 g (70 mmol) Thioharnstoff werden in 180 ml 48%iger HBr 18 h unter Rückfluß erhitzt. Dann wird eingeengt, mit Na_2CO_3 -Lösung alkalisch gestellt und das Produkt filtriert. Waschen mit Wasser und Trocknen ergibt 9,6 g 2-Amino-6-nitro-4H-benz-1,3-thiazin. Diese werden in 200 ml DMF mit 9,3 ml (64,5 mmol) 45%iger wässriger Chloracetaldehydlösung versetzt, und es wird 2 h auf 70°C erhitzt. Es werden nochmals 3 ml der Aldehydlösung zugefügt und 4 h auf 80°C erhitzt. Dann wird mit Eiswasser verdünnt, mit Bicarbonat schwach basisch gestellt und das Produkt abfiltriert. Nach Reinigung über Kieselgel ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH} = 100/2,5$) erhält man 5 g der Titelverbindung.

20 fbl. Festprodukt, R_f (Dichlormethan/Methanol 10/1) = 0,34

Beispiel LIX

7-Amino-5H-imidazo[1.2-a][3,1]-benzthiazin

25



35 125 mg (0,535 mmol) der Nitro-Verbindung aus Beispiel LVIII werden in 50 ml Ethanol und 2 ml Dichlormethan gelöst, mit 300 mg Palladium/Kohle-Katalysator (10%-ig) versetzt und 2 h mit Wasserstoff hydriert. Man filtriert den Katalysator über Kieselgel ab, engt i. V. ein und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/3).

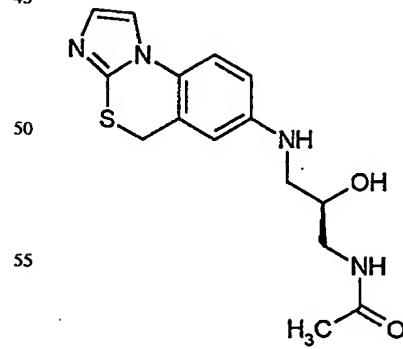
40 fbl. Schaum, R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,65

Ausbeute: 85 mg (78,3% d. Th.)

Beispiel LX

N-(R)-2-Hydroxy-3-((5H-imidazo[1.2-a][3,1]-benzthiazin-7-yl)-amino)-propylacetamid

45



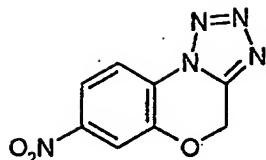
60 85 mg (0,42 mmol) des Amins aus Beispiel LIX werden in 5 ml abs. Dichlormethan gelöst, mit 58 mg (0,5 mmol) (S)-Acetyl-aminomethyl-oxiran und 250 mg (4,2 mmol) Kieselgel versetzt und i. V. zur Trockene eingedampft. Man lässt über Nacht bei RT stehen. Dann löst man in wenig Dichlormethan, versetzt mit 33 mg (0,29 mmol) Oxiran und dampft erneut i. V. zur Trockene ein. Nach 2 h Stehen eluiert man das Kieselgel mit 5 ml Dichlormethan/Methanol = 4/1, engt i. V. ein und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/5).

65 fbl. Schaum, R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,3,

Ausbeute: 43 mg (32,3% d. Th.)

Beispiel LXI

7-Nitro-4H-tetrazolo[5,1-c][1,4]-benzoxazin



5

10

15

20

Analog B. Medaer, Tetrahedron Letters 35, 1994, 9767-70 und D. Achakzi, Chem. Ber. 144, 1981, 3188-94 wurden 3,88 g (0,02 mmol) 7-Nitro-4H-benz-1,4-oxazin-3-on in 160 ml abs. Dichlormethan gelöst, mit 6,29 g (0,024 mol) Tri-phenylphosphin und 5,68 g (0,024 mol) Hexachlorethan versetzt und 60 min zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen tropft man 3,32 ml (2,43 g = 0,024 mol) Triethylamin zu und erhitzt eine weitere Stunde zum Sieden. Nach dem Abkühlen setzt man 1,82 g (0,028 mol) Natriumazid in DMF zu und röhrt über Nacht bei Raumtemperatur. Man dampft die organischen Lösemittel ab, röhrt mit wenig Wasser aus und trennt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Essigester = 9/1);

$R_f = 0,8$.

gelbliche Kristalle, Fp: 171°C

Ausbeute: 3 g (68,5% d. Th.)

Beispiel LXII

7-Amino-4H-tetrazolo[5,1-c][1,4]-benzoxazin



25

30

35

1 g (4,563 mmol) der Verbindung aus Beispiel LXI werden in wenig Methanol gelöst, mit 0,3 g Pd/C (5%-ig) versetzt und mehrere Stunden bei 2 bar Druck Wasserstoff hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird i.V. zur Trockne eingedampft. R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/3) = 0,69

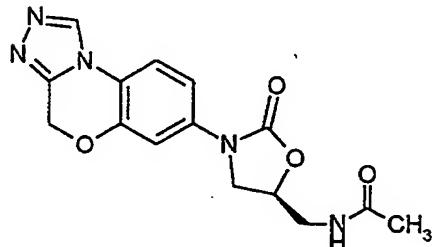
tbl. Kristalle, Fp: >250°C (Zers.)

Ausbeute: 0,784 g (90,8% d. Th.)

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1

(5S)-3-(1,2,4-Triazolo[3,4-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-on



45

50

55

Man löst 130 mg (0,43 mmol) der Verbindung aus Beispiel XXXIX in 9,5 ml abs. THF, versetzt mit 100 mg Carbonyldiimidazol und erwärmt 3 h in einem 90°C warmen Ölbath. Man dampft i.V. zur Trockne ein, röhrt mit Wasser aus und filtriert.

tbl. amorphes Produkt; Fp: >250°C (Zers.)

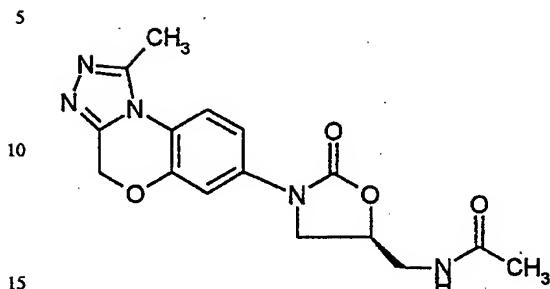
Ausbeute: 34 mg (24,1% d.Th.)

60

65

Beispiel 2

(5S)-3-(1-Methyl-1,2,4-triazolo[3,4-c][1,4]-benzoxazin-7-yl-5-acetylaminomethyloxazolidin-2-on



In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 1 wird die Titelverbindung aus 90 mg (0,27 mmol) der Verbindung aus Beispielen XLII und 70 mg (0,41 mmol) Carbonyldiimidazol in 5 ml abs. THF über Nacht bei 60°C hergestellt.

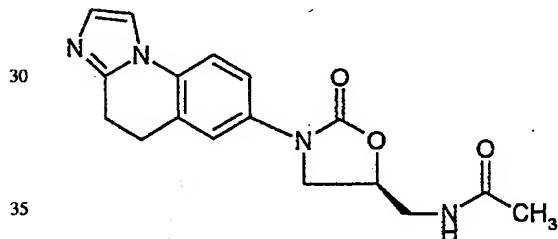
R_f(Dichlormethan/Methanol = 9/1) = 0,64

20 fbl. Schaum

Ausbeute: 9 mg (9,3% d.Th.)

Beispiel 3

25 (5S)-3-(4,5-Dihydro-imidazo[1,2-a]chinolin-7-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2 on



307 mg (0,814 mmol) der Verbindung aus Beispiel XLIII werden unter Argonatmosphäre in 10 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst, mit 298,3 mg (1,84 mmol) frischem Carbonyldiimidazol versetzt und zum Sieden erhitzt (DC-Kontrolle mit dem Laufmittel Dichlormethan/Methanol = 10/1). Über Nacht wird bei Raumtemperatur nachgerührt, dann mit Dichlormethan und Kieselgur versetzt. Nach säulenchromatographischer Trennung an Kieselgel 60 mit Dichlormethan/Methanol = 100/5 als Laufmittel erhält man ein farbloses Festprodukt.

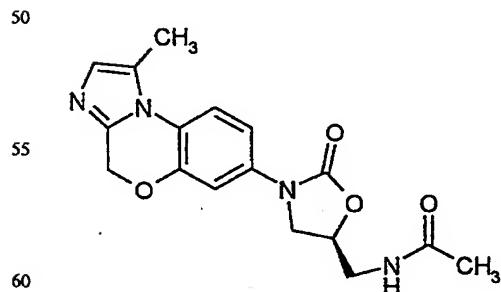
R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,33

Ausbeute: 206 mg (61,8% d.Th.)

45

Beispiel 4

(5S)-3-(1-Methyl-4H-imidazo-[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetaminomethyloxazolidin-2-on



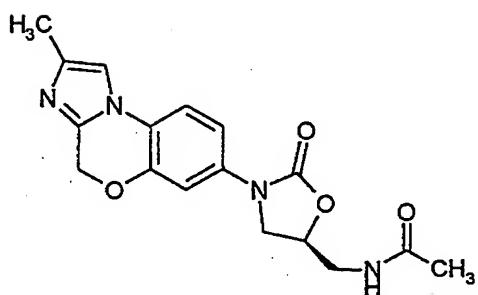
40 mg (0,111 mmol) des substituierten Acetamids aus Beispiel XXIV werden analog der Vorschrift des Beispiels 1 in 1 m abs. THF gelöst, mit 50 mg (0,332 mmol) Carbonyldiimidazol versetzt und 8 h auf 40°C erwärmt. Man dampft i.V. zur Trockne ein, röhrt mit wenig Wasser aus und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/7); R_f = 0,2.

gelbliches Öl

Ausbeute: 8 mg (18,5% d.Th.)

Beispiel 5

(5S)-3-(2-Methyl-4H-imidazo[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylaminomethyloxazolidin-2-on



5

10

15

In Analogie zur Vorschrift des Beispiels 1 wird die Titelverbindung aus 0,3 g (1,388 mol) der Verbindung aus Beispiel XI und 0,24 g 2-Aminopropionaldehyddimethylacetal und analog der Sequenz der Beispiele XII, XIII, XIV und XV hergestellt.

20

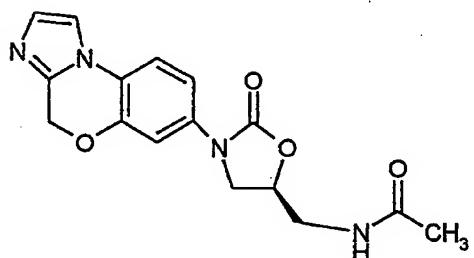
fbl. Kristalle, Fp: 205°C (Zers.)

R_f (Dichlormethan/Methanol = 9/1) = 0,5

Beispiel 6

(5S)-3-(4H-Imidazo[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-on

25



30

35

20 mg (0,063 mmol) der Verbindung aus Beispiel XV und 15 mg (0,095 mmol) Carbonyldiimidazol (CDI) werden in 2 ml abs. THF gelöst und 3 h erwärmt (Ölbad, 50°C). Man versetzt noch mit einer Spatelspitze CDI und erwärmt erneut. Nach dem Erkalten fällt man das Produkt mit Wasser aus und reinigt es säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 9/1); R_f = 0,35

40

fbl. Kristalle, Fp.: 205°C (Zers.)

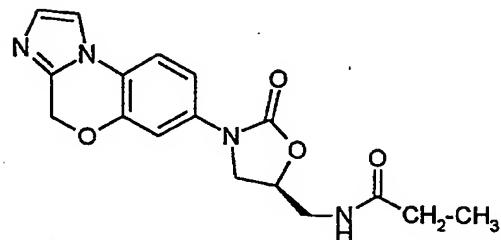
Ausbeute: 7 mg (33,6% d.Th.)

45

Beispiel 7

(5S)-3-(4H-Imidazo[2,1-c][1,4]benzoxazin-7-yl)-5-propionylaminomethyl-oxazolidin-2-on

50



55

60

Analog der Vorschrift des Beispiels XV aus 0,2 g (1 mmol) der Verbindung aus Beispiel XIV und 0,37 g (2 mmol) (S)-Propionylaminomethyl-oxiran und anschließendem Ringschluß mit Carbonyldiimidazol.

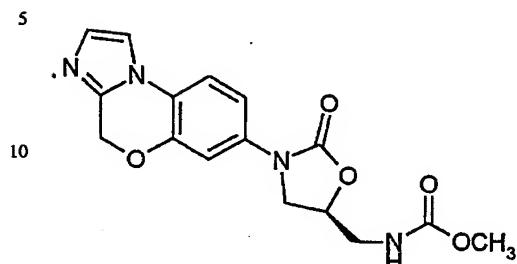
fbl. Kristalle, Fp.: 236°C (Zers.)

R_f (Dichlormethan/Methanol = 9/1) = 0,5

65

Beispiel 8

(5S)-3-(4H-Imidazo[2,1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl-5-methoxycarbonylaminomethyl oxazolidin-2-on



Analog der Vorschrift der Beispiele XV aus 0,29 g (1,53 mmol) der Verbindung des Beispiels XIV und 0,2 g (1,53 mmol) (S)-Methoxycarbonylaminomethyl-oxiran und anschließendem Ringschluß mit Carboonyldiimidazol. fbl. Kristalle, Fp.: 223°C (Zers.)
 R_f (Dichlormethan/Methanol = 9/1) = 0,6

20 Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Herstellung der Imidazobenzthiazole (Beispiele 9-15)

1 mmol (5S)-3-(2-Aminobenzthiazol-6-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-on (vgl. EP 738 726) in 6 ml Ethanol wird mit 1,5 mmol des entsprechenden Chlor- oder Brom-ketons bzw. -aldehyds ($R^6\text{-CO-CHR}^3\text{ Cl/Br}$) versetzt und über 25 Nacht unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird eingedampft und das Produkt durch préparative Dünnschichtchromatographie (Dichlormethan/Methanol = 20/1) gereinigt.

30

35

40

45

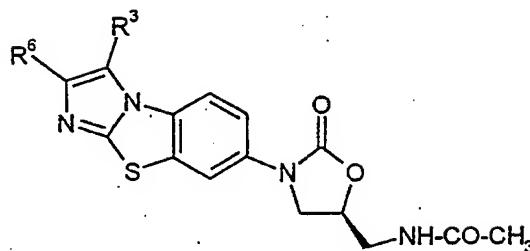
50

55

60

65

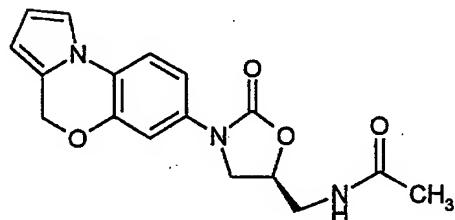
Tabelle 1



Esp.-Nr.	R ⁶	R ³	Ausbeute	R _f (CH ₂ Cl ₂ /MeOH = 10/1)	MS
9	H	H	16	0,38	331 (DCI/NH ₃) M+H
10	C ₆ H ₅	H	8	0,5	407 (DCI/NH ₃) M+H
11	CO ₂ C ₂ H ₅	H	18	0,4	403, 425 (ESI) M+H
12	CH ₃	H	7	0,4	345 (ESI) M+H
13	CF ₃	H	8	0,65	399 (DCI/NH ₃) M+H
14	CH ₃	CH ₃	11	0,5	359 (DCI/NH ₃) M+H
15	CF ₃	CH ₃	16	0,59	413 (DCI/NH ₃) M+H

Beispiel 16

(5S)-3-(4H-Pyrrolo[2.1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-on



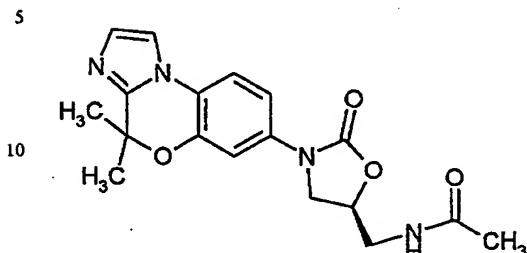
Die Herstellung erfolgt analog Herstellungsbeispiel 1 aus 10 mg (0,04 mmol) der Verbindung aus Beispiel VIII und 10 mg (0,06 mmol) Carbonyldiimidazol in 0,5 ml abs. THF 6 h bei 40°C. Man engt i.V. ein, nimmt mit wenig Essigester auf, fällt das Produkt mit Wasser aus und filtriert den Niederschlag. Nach dem Trocknen erhält man einen amorphen, farblosen Rückstand.

R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/7) = 0,5
Ausbeute: 8 mg (73,7% d. Th.)

65

Beispiel 17

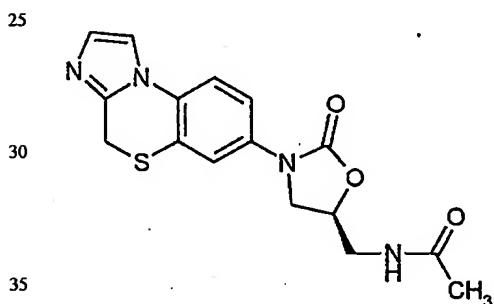
(5S)-3-(2,2-Dimethyl-4H-imidazo[2.1-c][1,4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylaminomethyloxazolidin-2-on



Die Herstellung erfolgt analog dem obigen Beispiel 1 aus 120 mg (0,363 mmol) der Verbindung aus Beispiel XX und 90 mg (0,545 mmol) Carbonyl-diimidazol in 5 ml THF über Nacht bei 50°C.
 fbl. Schaum, R_f (Dichlormethan/Methanol = 100/7) = 0,41
 Ausbeute: 86 mg (98,8%-ig) = 65,7% d. Th.

Beispiel 18

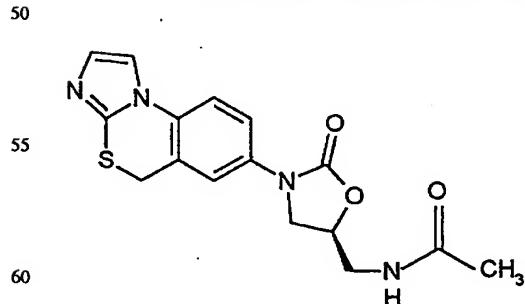
(5S)-3-(4H-Imidazo[2.1-c][1,4]-benzthiazin-7-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-on



10 mg (0,031 mmol) des substituierten Acetamids aus Beispiel XXXI werden in 2 ml abs. THF gelöst, mit 10,19 mg (0,063 mmol) Carbonyl-diimidazol (CDI) versetzt und zum Sieden erhitzt (DC-Kontrolle mit Dichlormethan/Methanol = 10/1 als Laufmittel). Nach 3 h wird nur eine geringe Umsetzung festgestellt. Man versetzt mit weiteren 10,19 mg (0,063 mmol) CDI, dampft i. V. das Lösungsmittel ab, löst alles in 2 ml Dioxan und erhitzt über Nacht zum Sieden. Es lässt sich kein Edukt mehr nachweisen. Man engt i. V. zur Trockne ein und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch (Kieselgel 60, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 100/5).
 fbl. Schaum, R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,32
 Ausbeute: 7,2 mg (66,5% d. Th.)

Beispiel 19

(5S)-3-(5H-Imidazo[1,2-a][3,1]-benzthiazin-7-yl)-5-acetyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on



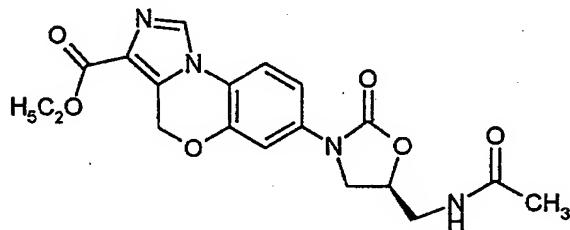
43 mg (0, 14 mmol) des substituierten Acetamids aus Beispiel LX werden in 5 ml abs. THF und einigen Tropfen abs. DMF gelöst, mit 33 mg (0,2 mmol) Carbonyl-diimidazol (CDI) versetzt und 1 h zum Sieden erhitzt. Es findet kaum eine Umsetzung statt. Man dampft i. V. das THF ab, nimmt mit 2ml DMF auf und erhitzt 2,5 h auf 100°C. Man versetzt mit Wasser, extrahiert mit Essigester und dampft i. V. ein. Der Rückstand wird mittels Dünnschichtplatte an Kieselgel getrennt; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/3, R_f = 0,72.
 fbl. Schaum, R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,52

Ausbeute: 17,3 mg (37,2% d. Th.)

Beispiel 20

(5S)-3-(3Ethoxycarbonyl-4H-imidazo[5.1-c][1.4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-on

5



10

15

6,2 mg (16,56 μ M) des substituierten Acetamids aus Beispiel XLVI werden in 0,2 ml abs. DMF gelöst, auf 100°C aufgeheizt und mit 4,03 mg (24,84 μ M) Carbonyldiimidazol (CDI) in 0,2 ml DMF versetzt und auf 100°C gehalten. Nach 3 h versetzt man noch mit weiteren 4,03 mg CDI und erhitzt weitere 2 h auf 100°C. Nach dem Eindampfen i.V. trennt man den Rückstand auf einer Dickschichtplatte, Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,44.

20

Ausbeute: 18 mg (27,1% d. Th.)

25

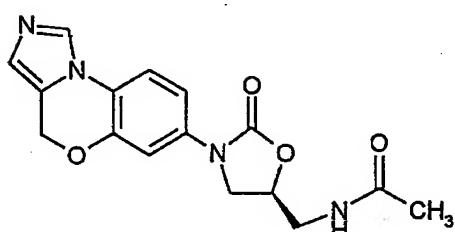
MS(ESI)=401 (M+H);423 (M+Na)

Zusätzlich werden 3 mg (48,4%) Edukt zurückgewonnen.

Beispiel 21

(5S)-3-(4H-imidazo[5.1-c][1.4]-benzoxazin-7-yl)-5-acetylaminomethyl-oxazolidin-2-on

30



35

40

10,8 mg (35,7 μ mol) des substituierten Acetamids aus Beispiel L und 8,7 mg (53,6 μ mol) Carbonyl-diimidazol (CDI) werden in 0,3 ml abs. DMF gelöst und 1 h bei 100°C gerührt. Dann gibt man weitere 5 mg (30,8 μ mol) CDI zu und erhitzt 1 h bei 100°C. Man engt alles i.V. zur Trockne ein und trennt den Rückstand auf einer Dickschichtplatte; Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 10/1; Eluens: Methanol.

45

fbl. Schaum, R_f (Dichlormethan/Methanol = 10/1) = 0,32

Ausbeute: 4,2 mg (35,8% d. Th.) und 4,4, mg (40,7%) Edukt

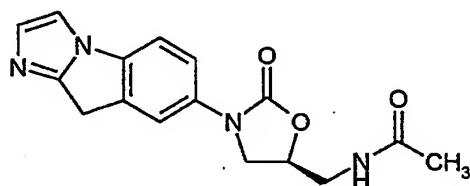
MS (DCI) = 329 (M+H)

Beispiel 22

50

(5S)-3-(Imidazo[1.2-a]indol-7-yl)-5-acetyl-aminomethyl-oxazolidin-2-on

55



60

60 mg (0,21 mmol) des substituierten Acetamids aus Beispiel LVII werden in 6 ml abs. THF gelöst, mit 41 mg (0,25 mmol) Carbonyl-diimidazol (CDI) versetzt und auf 70°C erhitzt. Nach 1 h gibt man erneut 16 mg (0,1 mmol) CDI zu und lässt weitere 2 h bei 70°C reagieren. Man dampft alles zur Trockne ein, nimmt den Rückstand in wenig Dichlormethan/Methanol = 4/1 auf und trennt das Gemisch auf einer Dickschichtplatte (Laufmittel: Dichlormethan/Methanol = 4/1; R_f = 0,65).

65

fbl. Schaum

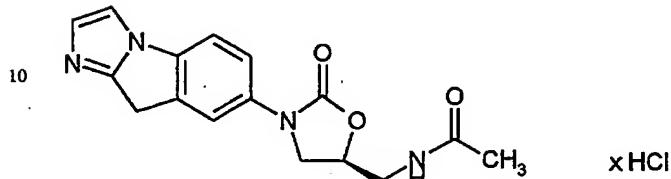
Ausbeute: 21 mg (32,1% d. Th.)

MS (DCI) = 313 (M+H)

Beispiel 23

5

(5S)-3-(Imidazo[1,2-a]indol-7-yl)-5-acetyl-aminomethyl-oxazolidin-2-onhydrochlorid

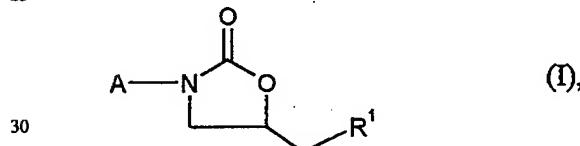


21 mg (67,2 μ mol) der Verbindung aus Beispiel 22 werden in wenig Methanol gelöst, mit Diethylether/Chlorwasserstoff versetzt und i.V. zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wird mit Diethylether ausgerührt und der Niederschlag filtriert.
 fbl. Produkt
 20 Ausbeute: 8 mg (31,1% d. Th.)

Patentansprüche

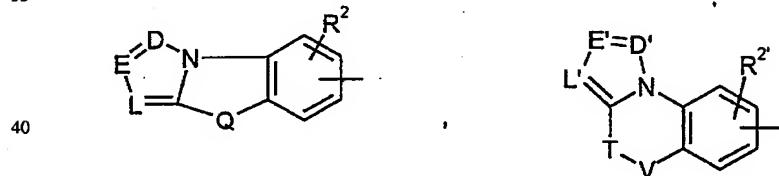
1. Oxazolidinone mit azolhaltigen Tricyclen der allgemeinen Formel (I)

25



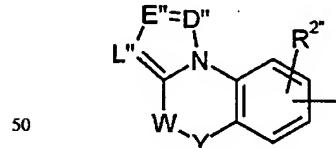
in welcher
 A für Reste der Formeln

35



oder

45



steht,
 worin

- 55 R^2 , $R^{2'}$ und $R^{2''}$ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Halogen bedeuten,
 D, D' und D'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR^3 bedeuten,
 worin
 R^3 Wasserstoff, Trifluormethyl, Halogen, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel $-NR^4R^5$ bedeutet,
 60 worin
 R^4 und R^5 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,
 E, E' und E'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR^6 bedeuten,
 worin
 65 R^6 Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano oder Halogen bedeutet, oder
 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind,
 oder

DE 198 05 117 A 1

Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Hydroxy, Nitro, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl substituiert sind, oder

R⁶ Reste der Formeln O-R⁷, -CO-R⁸ oder -NR⁹R¹⁰ bedeutet,

5

worin

R⁷ Wasserstoff, Benzoyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

10

R⁸ Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet,

oder

R⁸ eine Gruppe der Formel -NR¹¹R¹ bedeutet,

15

worin R¹¹ und R¹² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

20

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel -CO₂R¹³ oder -CM-NR¹⁴R¹⁵ bedeuten,

worin

R¹³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,

M ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

R¹⁴ und R¹⁵ gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben,

oder

R⁹ Wasserstoff bedeutet

25

und

R¹⁰ einen Rest der Formel



worin

35

R¹⁶ und R¹⁷ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

40

R¹⁷ und R¹⁸ gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl bedeuten;

L, L' und L" gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR¹⁹ bedeuten,

worin

R¹⁹ Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl oder durch einen Rest der Formel -OR²⁰ substituiert ist,

45

worin

R²⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

oder

R¹⁹ Reste der Formeln -OR²¹, -COR²² oder -NR²³R²⁴ bedeutet,

50

worin

R²¹ Wasserstoff, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

55

R²² die oben angegebene Bedeutung von R⁸ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R²³ und R²⁴ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit diesen gleich oder verschieden sind,

oder

Wasserstoff bedeutet

und

R²⁴ Cyano oder einen Rest der Formel -CO-NR²⁵R²⁶ oder -CS-NR²⁷R²⁸ bedeutet,

60

worin

R²⁵, R²⁶, R²⁷ und R²⁸ gleich oder verschieden sind und die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben,

oder

R²³ und R²⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen 5-bis 6-gliedrigen, gesättigten Hetero-cyclus bilden, der noch ein weiteres Heteroatom aus der Reihe S, O oder einen Rest der Formel -NH enthalten kann,

65

Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder Reste der Formeln SO₂, SO, C=O oder CR²⁹R³⁰ bedeutet,

worin

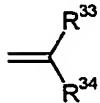
R²⁹ und R³⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Halogen bedeuten,

T einen Rest der Formel CR³¹R³² bedeutet,

worin

 R^{31} und R^{32} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyloxy bedeuten,

oder

 R^{31} und R^{32} gemeinsam Reste der Formeln =O, =S,oder $=N-R^{35}$

bilden,

worin

 R^{33} und R^{34} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

oder

 R^{33} und R^{34} gemeinsam einen 3- bis 6-gliedrigen, gesättigten oder partiell ungesättigten Carbocyclus bilden,
und20 R^{35} Wasserstoff, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,V ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder einen Rest der Formel SO oder SO_2 bedeutet,W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder Reste der Formeln C=O, C=S, SO, SO_2 , NR^{36} oder $CR^{37}R^{38}$ bedeutet,

worin

25 R^{36} die oben angegebene Bedeutung von R^{35} hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, R^{37} und R^{38} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

oder

 R^{37} Wasserstoff bedeutet

30 und

 R^{38} einen Rest der Formel $-OR^{39}$ bedeutet,

worin

35 R^{39} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,Y einen Rest der Formel C=O oder $-CR^{40}R^{41}$ bedeutet,

worin

40 R^{40} und R^{41} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

 R^{40} Wasserstoff bedeutet

und

45 R^{41} Hydroxy, Benzyloxy oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, R^1 für Azido oder für einen Rest der Formel $-OR^{42}$, $-O-SO_2-R^{43}$ oder $-NR^{44}R^{45}$ steht,

worin

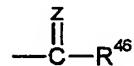
42 Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet,

 R^{43} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet, R^{44} und R^{45} Wasserstoff bedeuten,

oder

44 Wasserstoff bedeutet,

und

50 R^{45} einen Rest der Formeloder $-P(O)(OR^{47})(OR^{48})$

bedeutet,

worin

60 Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

 R^{46} geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder Cycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Halogen oder Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oderAryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 6-gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die unter R^{46} aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

oder

65 R^{46} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phe-

noxy, Benzyloxy, Carboxyl, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder durch einen 5-bis 6-gliedrigen Heterocylcus aus der Reihe S, N und/oder O substituiert ist,
oder

R⁴⁶ einen Rest der Formel -NR⁴⁹R⁵⁰ bedeutet,
worin

R⁴⁹ und R⁵⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morphin substituiert ist,

R⁴⁷ und R⁴³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,
und deren Salze und N-Oxide.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher
A für Reste der Formeln

5

10

15

20

25

30

35

40

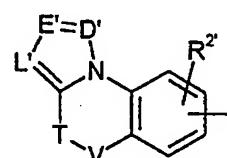
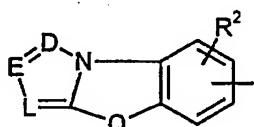
45

50

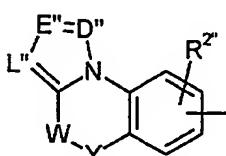
55

60

65



oder



steht,

worin

R², R²¹ und R²² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Fluor bedeuten,

D, D' und D'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR³ bedeuten,
worin

R³ Wasserstoff, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

E, E' und E'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR⁶ bedeuten,
worin

R⁶ Wasserstoff- Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Fluor oder Chlor bedeutet, oder
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert sind, oder

Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Thienyl oder Furyl bedeutet,
oder

R⁶ Reste der Formeln O-R⁷, -CO-R⁸ oder -NR⁹R¹⁰ bedeutet,
worin

R⁷ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,

R⁸ Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet, oder

R⁸ eine Gruppe der Formel -NR¹¹R¹² bedeutet,
worin

R¹¹ und R¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R⁹ und R¹⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel -CO₂R¹³ bedeuten,
worin

R¹³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,
L, L' und L'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR¹⁹ bedeuten,

worin
R¹⁹ Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl oder durch einen Rest der Formel -OR²⁰ substituiert ist,

worin

R²⁰ Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl bedeutet,

oder

R¹⁹ Reste der Formeln -OR²¹, -COR²² oder -NR²³R²⁴ bedeutet,

worin

R²¹ Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R²² die oben angegebene Bedeutung von R⁸ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,

R²³ und R²⁴ die oben angegebene Bedeutung von R⁴ und R⁵ haben und mit diesen gleich oder verschieden sind,
oder

R²³ und R²⁴ gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Piperidinyl- oder Morpholinylring bilden,

10 Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder Reste der Formeln SO₂, C=O oder CR²⁹R³⁰ bedeutet,

worin

R²⁹ und R³⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Fluor bedeuten,

T einen Rest der Formel CR³¹R³² bedeutet,

worin

15 R³¹ und R³² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,
oder

R³¹ und R³² gemeinsam Reste der Formeln =O oder =S bilden,

V ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder einen Rest der Formel SO₂ bedeutet,

20 W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder Reste der Formel C=O, C=S, SO, SO₂, NR³⁶ oder CR³⁷R³⁸ bedeutet,
worin

R³⁶ Wasserstoff, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25 R³⁷ und R³⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

Y einen Rest der Formel C=O oder CR⁴⁰R⁴¹ bedeutet,

worin

30 R⁴⁰ und R⁴¹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R¹ für Azido oder für einen Rest der Formel -OR⁴², -O-SO₂-R⁴³ oder -NR⁴⁴R⁴⁵ steht,

worin

R⁴² Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

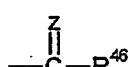
R⁴³ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

35 R⁴⁴ und R⁴⁵ Wasserstoff bedeuten,
oder

R⁴⁴ Wasserstoff bedeutet,

und

R⁴⁵ einen Rest der Formel



oder -P(O)(OR⁴⁷)(OR⁴⁸) bedeutet,

45 worin

Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

R⁴⁶ geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cyclobutyl oder Cyclohexyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Phenyl substituiert sind, oder

50 Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Oxazolyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl oder Pyrimidyl bedeutet, wobei die unter R⁴⁶ aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,
oder

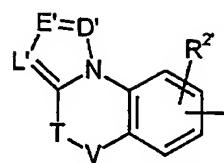
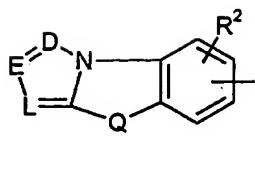
R⁴⁶ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxy, Benzyloxy, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy carbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder durch Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Pyrimidyl substituiert ist,
oder R⁴⁶ einen Rest der Formel -NR⁴⁹R⁵⁰ bedeutet,

worin

55 R⁴⁹ und R⁵⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N-gebundenes Morphin substituiert ist,

R⁴⁷ und R⁴⁸ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,
und deren Salze und N-Oxide.

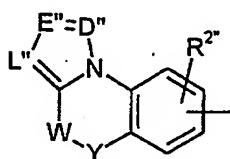
60 3. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher
A für Reste der Formeln



5

oder

10



15

steht,

20

worin

 R^2 , $R^{2'}$ und $R^{2''}$ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Fluor bedeuten, D , D' und D'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR^3 bedeuten,

worin

 R^3 Wasserstoff, Trifluormethyl, Fluor, Chlor, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

25

 E , E' und E'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR^6 bedeuten,

worin

 R^6 Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Hydroxy substituiert sind, oder

30

Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Thieryl oder Furyl bedeutet,

 R^6 Reste der Formeln $O-R^7$, $-CO-R^8$ oder $-NR^9R^{10}$ bedeutet,

worin

 R^7 Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,

35

 R^8 Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet, oder R^8 eine Gruppe der Formel $-NR^{11}R^{12}$ bedeutet,

worin

 R^{11} und R^{12} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

40

 R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Benzyl, Phenyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder eine Gruppe der Formel $-CO_2R^{13}$ bedeuten,

worin

 R^{13} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Benzyl oder Phenyl bedeutet,

45

 L , L' und L'' gleich oder verschieden sind und ein Stickstoffatom oder einen Rest der Formel CR^{19} bedeuten,

worin

 R^{19} Wasserstoff, Trifluormethyl, Nitro, Cyano, Fluor, Chlor oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenyl oder durch einen Rest der Formel $-OR^{20}$ substituiert ist,

worin

50

 R^{20} Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder Benzyl bedeutet,

oder

 R^{19} Reste der Formeln $-OR^{21}$, $-COR^{22}$ oder $-NR^{23}R^{24}$ bedeutet,

55

worin

 R^{21} Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, R^{22} die oben angegebene Bedeutung von R^8 hat und mit dieser gleich oder verschieden ist, R^{23} und R^{24} die oben angegebene Bedeutung von R^4 und R^5 haben und mit dieser gleich oder verschieden sind,Q ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder Reste der Formeln SO_2 , $C=O$ oder $CR^{25}R^{30}$ bedeutet,

60

worin

 R^{29} und R^{30} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Fluor bedeuten,T einen Rest der Formel $-CR^{31}R^{32}$ bedeutet,

worin

 R^{31} und R^{32} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

 R^{31} und R^{32} gemeinsam Reste der Formeln = O oder = S bilden,

V ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder einen Rest der Formel SO_2 bedeutet,
 W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet, oder Reste der Formel $\text{C}=\text{O}$, $\text{C}=\text{S}$, SO , SO_2 , $-\text{NR}^{36}$ oder $-\text{CR}^{37}\text{R}^{38}$ bedeutet,

worin

5 R^{36} Wasserstoff, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^{37} und R^{38} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeutet,

Y einen Rest der Formel $\text{C}=\text{O}$ oder $-\text{CR}^{40}\text{R}^{41}$ bedeutet,

10 worin

R^{40} und R^{41} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Fluor, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

R^1 für Azido oder für einen Rest der Formel $-\text{OR}^{42}$, $-\text{O}-\text{SO}_2-\text{R}^{43}$ oder $-\text{NR}^{44}\text{R}^{45}$ steht,

worin

15 R^{42} Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^{43} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder Phenyl bedeutet,

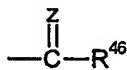
R^{44} und R^{45} Wasserstoff bedeuten,

oder

17 R^{44} Wasserstoff bedeutet,

und

20 R^{45} einen Rest der Formel



bedeutet,

worin

Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

und

30 R^{46} geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Trifluormethyl bedeutet, oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cycloheptyl, Cyclobutyl oder Cyclohexyl bedeutet, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor oder Phenyl substituiert sind, oder

Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Thienyl, Oxazolyl, Furyl, Imidazolyl, Pyridazolyl oder Pyrimidyl bedeutet, wobei die unter R^{46} aufgeführten Ringsysteme gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Nitro, Hydroxy oder Phenyl substituiert sind,

oder

35 R^{46} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls durch Phenoxo, Benzyloxy, Carboxyl, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen oder durch Pyridyl, Thienyl, Furyl oder Pyrimidyl substituiert ist,

oder

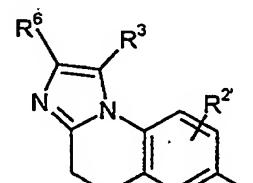
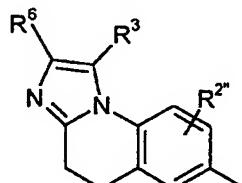
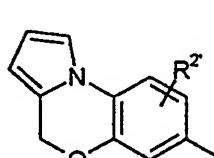
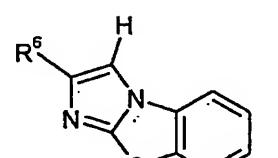
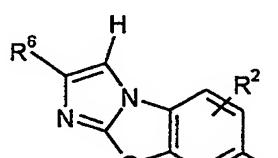
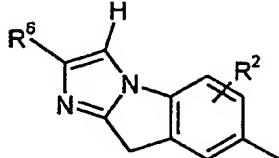
40 R^{46} einen Rest der Formel $-\text{NR}^{49}\text{R}^{50}$ bedeutet,

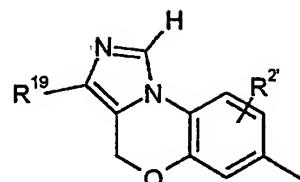
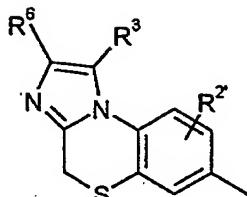
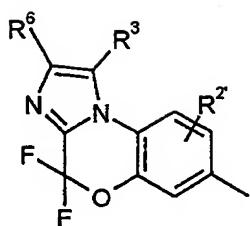
worin

45 R^{49} und R^{50} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Pyridyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, das gegebenenfalls durch über N gebundenes Morphin substituiert ist,

und deren Salze und N-Oxide.

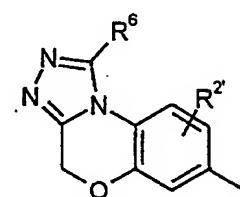
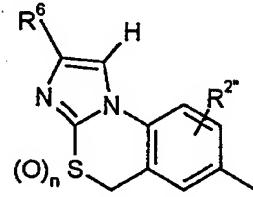
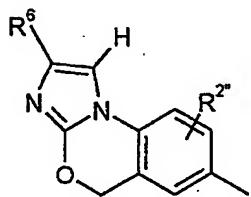
4. Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, in welcher
 A für Reste der Formeln





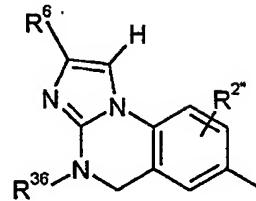
5

10



15

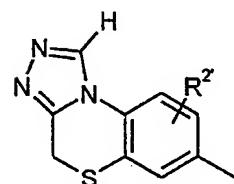
20



25

oder

30



35

steht,

40

worin

n eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

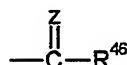
R², R²¹ und R²² gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder Fluor bedeuten,R³ und R¹⁹ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder für Methyl stehen,R⁶ für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Trifluormethyl, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl, Alkoxy carbonyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen steht,R³⁶ Wasserstoff oder Methyl bedeutet,

und

R¹ für einen Rest der Formel -NH-R⁴⁵ steht,

worin

45

R⁴⁵ einen Rest der Formel

50

bedeutet,

worin

Z ein Sauerstoff- oder Schwefelatom bedeutet,

und

R⁴⁶ geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder einen Rest der Formel -NR⁴⁹R⁵⁰ bedeutet,

worin

R⁴⁹ und R⁵⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und deren Salze.

60

5. Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

65

A-NO₂ (II)

in welcher

5 A die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebene Bedeutung hat,
zunächst durch eine Reduktion in die Verbindungen der allgemeinen Formel (III)

A-NH₂ (III)

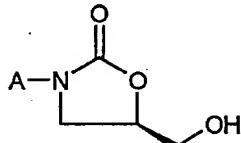
10 in welcher

A die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebene Bedeutung hat,
überführt,
in einem nächsten Schritt mit Chlorameisensäurebenzylester die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV)

15 A-NH-CO₂-CH₂-C₆H₅ (IV)

in welcher

20 A die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebene Bedeutung hat, herstellt,
und abschließend mit Basen in inerten Lösemitteln und nachfolgender Umsetzung mit (R)-(-)-Glycidylbutyrat die
Verbindungen der allgemeinen Formel (Ia)

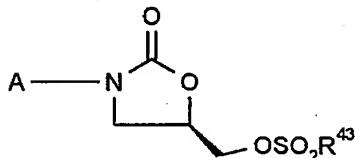


(Ia)

in welcher

30 A die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebene Bedeutung hat, herstellt,
und/oder

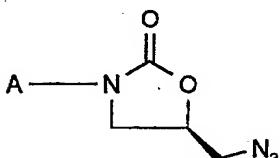
[B] durch Umsetzung mit (C₁-C₆)-Alkyl- oder Phenylsulfonsäurechloriden in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit einer Base in die entsprechenden Verbindungen der allgemeinen Formel (Ib)



(Ib)

in welcher

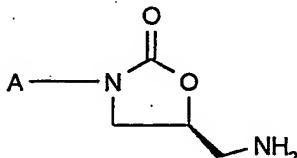
40 A und R⁴³ die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebene Bedeutung haben, überführt, anschließend mit Natriumazid in
inerten Lösemitteln die Azide der allgemeinen Formel (Ic)



(Ic)

in welcher

50 A die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebene Bedeutung hat, herstellt,
in einem weiteren Schritt durch Umsetzung mit (C₁-C₄-O)₃-P oder Ph₃P, vorzugsweise (CH₃O)₃P in inerten Lösemitteln, und mit Säuren oder durch katalytische Hydrierung in die Amine der allgemeinen Formel (Id)



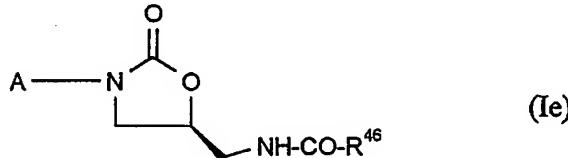
(Id)

in welcher

60 A die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebene Bedeutung hat, überführt,
und durch Umsetzung mit Acetanhydrid, Acetylchlorid oder anderen Acylierungsmitteln der allgemeinen Formel (V)

Y-CO-R⁴⁶ (V)

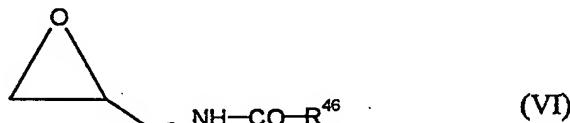
in welcher
 R⁴⁶ die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebene Bedeutung hat
 und
 Y für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder für den Rest -OCOR⁴⁸ steht,
 in Gegenwart einer Base in inerten Lösemitteln die Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie)



10

15

in welcher
 A und R⁴⁶ die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebene Bedeutung haben, herstellt,
 oder
 [C] im Fall R¹ = -NH-CO-R⁴⁶
 Verbindungen der allgemeinen Formel (III) direkt mit enantiomererenreinen oder racemischen Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



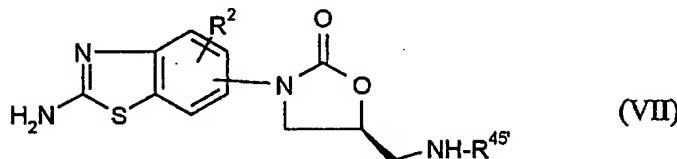
20

25

in welcher
 R⁴⁶ die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebene Bedeutung hat,
 in inerten Lösemitteln und in Anwesenheit eines Hilfsmittels zu enantiomererenreinen oder racemischen, substituierten Hydroxy-Amiden umsetzt, die mit Carbonyl-diimidazol in inerten Lösemitteln zu enantiomererenreinen oder racemischen Verbindungen der allgemeinen Formel (Ie) cyclisiert werden,
 oder
 [D] im Fall der Imidazobenzthiazole
 Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)

30

35



40

45

in welcher
 R² die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebene Bedeutung hat,
 und
 R⁴⁵ die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebene Bedeutung von R⁴⁵ hat und mit dieser gleich oder verschieden ist,
 vorzugsweise für Acetyl steht,
 mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

50



55

in welcher
 R³ und R⁶ die in den Ansprüchen 1 bis 4 angegebene Bedeutung haben,
 und
 R⁵¹ für Halogen, vorzugsweise für Chlor oder Brom steht,
 in Alkoholen, vorzugsweise Ethanol, unter Rückfluß umsetzt,
 und im Fall der S-Oxide eine Oxidation mit m-Chlorbenzoësäure anschließt
 und gegebenenfalls eine Alkylierung nach üblichen Methoden durchführt.
 6. Verwendung der Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4 zur Herstellung von Arzneimitteln.
 7. Arzneimittel enthaltend Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 4.

60

65

- Leerseite -